

Aus dem
Städt. Krankenhaus Wilmersdorf
Innere Abteilung
1 Berlin - 30, Lietzenburgerstr. 43
Direktor: Chefarzt Dr. med. Hötzl

Über das Verhalten von Adenin- und Pyridinnukleotiden
sowie Substraten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels
im Blut bei Diabetikern

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Beyer, Jörg-Herbert
aus Schneidemühl

1968

Aus dem
Städt. Krankenhaus Wilmersdorf
Innere Abteilung
1 Berlin - 30, Lietzenburgerstr. 43
Direktor: Chefarzt Dr. med. Hötzl

Über das Verhalten von Adenin- und Pyridinnukleotiden
sowie Substraten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels
im Blut bei Diabetikern

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Beyer, Jörg-Herbert
aus Schneidemühl

Dekan: Prof. Dr. med. Hans Wolfgang Spier
Referent: Priv. Doz. Dr. med. Gerhard Laudahn
Korreferent: Prof. Dr. med. Helmut Coper



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 30. Juli 1968

Diese Arbeit

ist meinen Eltern gewidmet, die mir das Medizinstudium ermöglichten

und denen ich dafür von Herzen dankbar bin.

Inhaltsverzeichnis

I)	Einleitung	1
	Liste mit den im Text ver- wendeten Abkürzungen	4
II)	Methodik	5
A)	Adenin- und Pyridinnukleotide, BTS, Hexosephosphate	5
	Prinzip	5
	Berechnungsformeln	6
	ATP	7
	ADP/AMP	7
	BTS	8
	NAD ⁺	9
	NADP ⁺	10
	G-6-P/F-6-P	10
B)	Triglyzeride und Freie Fettsäuren	11
	Triglyzeride	11
	Freie Fettsäuren	13
C)	Bestimmung anderer Blutbestandteile	14
	Blutzucker	14
	Hämoglobin	14
	Hämatokrit	14
	Erythrozytenzahl	14
D)	Krankengut	15
E)	Statistische Berechnung	17

III)	Ergebnisse	19
A)	Bezugssysteme	19
B)	Adenin- und Pyridinnukleotide, BTS und Hexosemonophosphate bei manifesten Diabetikern	21
	1D) ATP	23
	2D) ADP	25
	3D) AMP	27
	4D) ATP+ADP+AMP	30
	5D) NAD^+	32
	6D) NADP^+	34
	7D) NAD/NADP	36
	8D) BTS	39
	9D) G-6-P	41
	10D) F-6-P	44
C)	Adenin- und Pyridinnukleotide, BTS und Hexosemonophosphate bei latenten Diabetikern	47
	1L) ATP	47
	2L) ADP	48
	3L) AMP	48
	4L) ATP+ADP+AMP	49
	5L) NAD^+	49
	6L) NADP^+	50
	7L) NAD/NADP	50
	8L) BTS	51
	9L) G-6-P	51
	10L) F-6-P	52
D)	Triglyzeride und Freie Fettsäuren bei latenten und manifesten Diabetikern	52

	1) Triglyzeride	52
	2) Freie Fettsäuren	55
E)	Blutzucker	57
F)	Übersicht	59
IV)	Diskussion	63
A)	Adeninnukleotide	63
B)	Pyridinnukleotide	65
C)	BTS	66
D)	Hexosephosphate	67
E)	Triglyzeride	68
F)	Freie Fettsäuren	72
G)	Allgemeine Diskussion	73
V)	Zusammenfassung	75
	Literaturverzeichnis	76



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1) Einleitung

Die Adenin- und Pyridinnukleotide sind, wie auch Glukose-6-Phosphat und Fruktose-6-Phosphat, nur in den korpuskulären Bestandteilen des Blutes lokalisiert. Die Brenztraubensäure, die Triglyzeride und die Freien Fettsäuren sind dahingegen nur im Serum vorhanden.

Die Adeninnukleotide bestehen chemisch aus dem Purinkörper Adenosin, dem Zucker Ribose und aus einer, zwei oder drei Phosphorsäuren. Nach der Anzahl der Phosphorsäuren werden sie Adenosinmonophosphat (AMP), Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosintriphosphat (ATP) genannt. Sie spielen als Energielieferanten im Stoffwechsel die entscheidende Rolle. Bei der hydrolytischen Abspaltung einer Phosphorsäure vom ATP- und vom ADP-Molekül entstehen 7 Kcal als freie Energie. Aufgebaut werden diese energiereichen Phosphatverbindungen durch Atmungskettenphosphorylierung im Zitronensäurezyklus und durch Substratkettenphosphorylierung in der anaeroben Glykolyse.

Die Pyridinnukleotide Nicotinamidadenindinukleotid (NAD^+) und Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADP^+) sind Koenzyme sehr vieler Reaktionen. Sie sind Wasserstoffakzeptoren und liefern bei der Endoxydation das erste Molekül ATP, sie spielen bei der direkten Glukoseoxydation eine entscheidende Rolle und sind als hydrierte Koenzyme für die Synthese der Fettsäuren und der daraus aufzubauenden Triglyzeride verantwortlich. Ebenso entstehen in den weiteren Syntheseschritten aus den Triglyzeriden Cholesterin und

Hormone der Nebennierenrinde und der Gonaden.

Die beiden Zuckermorphosphate Glukose-6-Phosphat und Fruktose-6-Phosphat sind ebenfalls nur in den geformten Bestandteilen des Blutes zu finden, während die Brenztraubensäure im Serum vorhanden ist. Alle drei Bestandteile sind Intermediärprodukte der anaeroben Glykolyse und stehen im Mittelpunkt des Kohlenhydratstoffwechsels. Glukose-6-Phosphat ist das Ausgangsprodukt des EMBDEN-MEYERHOF-Zyklus, des HORECKER-Zyklus und des Aufbauweges zum Glykogen über Glukose-1-Phosphat.

Brenztraubensäure steht im Brennpunkt der Energiegewinnung, weil von dieser Verbindung aus der Zitronensäurezyklus durch Kopplung an Oxalessigsäure in Gang gesetzt wird.

Die Triglyzeride und die Freien Fettsäuren spielen im Fettstoffwechsel eine bedeutende Rolle und werden heute als Indikatoren bei Störungen des Fett- und des Kohlenhydratstoffwechsels, hier des Diabetes mellitus, herangezogen.

Die Erkennung eines latenten Diabetes mellitus ist durch eine Glukosetoleranzprobe möglich. Dabei werden im Vergleich mit gesunden Versuchspersonen 2 Stunden nach der Gabe von Glukose erhöhte Blutzuckerwerte gefunden. Gleichzeitig besteht eine Erhöhung der Triglyzeridwerte im Serum. Über Veränderungen der Werte der Adenin- und Pyridinnukleotide sowie der Hexosemonophosphate ist bisher noch nichts bekannt. Das gilt ebenfalls für die manifesten Diabetiker. Untersuchungen

über diese Frage erscheinen daher sinnvoll. Als Fragestellung ergibt sich im einzelnen:

- 1) Welche Normalbereiche können für die genannten Substanzen festgestellt werden?
- 2) Sind Konzentrationsänderungen dieser Substanzen bei manifesten Diabetikern festzustellen?
- 3) Sind hier Veränderungen vorhanden, findet man sie auch bei den latenten Diabetikern?
- 4) Sofern Veränderungen nachweisbar sind, bestehen
 - a) Geschlechtsunterschiede,
 - b) Altersabhängigkeiten,
 - c) Korrelationen mit dem Körpergewicht,
 - d) Beeinflussungen durch verschiedene Therapieformen.

Folgende Abkürzungen werden im Text verwendet:

ATP	Adenosintriphosphat
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
ADH	Alkoholdehydrogenase
BTS	Brenztraubensäure
BZ	Blutzucker
CH ₃ CHO	Azetaldehyd
EDTE	Äthylendiamintetraessigsäure
F-6-P	Fruktose-6-Phosphat
FFA	Freie Fettsäuren
GAP	Glyzerinaldehydphosphat
GAPDH	Glyzerinaldehydphosphatdehydrogenase
GK	Glyzerokinase
GOD	Glukoseoxydase
G-6-P	Glukose-6-Phosphat
D-6-PDH	Glukose-6-Phosphatdehydrogenase
α-GP	α-Glyzerophosphat
ICDH	Isozitratdehydrogenase
KGS	α-Ketoglutar säure
LDH	Laktatdehydrogenase
MK	Myokinase
MS	Milchsäure
NAD ⁺	Nikotinamidadenindinukleotid (oxydiert)
NADH+H ⁺	Nikotinamidadenindinukleotid (hydriert)
NADP ⁺	Nikotinamidadenindinukleotidphosphat (oxydiert)
NADPH+H ⁺	Nikotinamidadenindinukleotidphosphat (hydriert)
P	anorganisches Phosphat
PEP	Phosphoenolbrenztraubensäure
PGI	Phosphoglukoisomerase
6-PGS	6-Phosphoglukonsäure
PGK	Phosphoglyzeratkinase
3PGS	3-Phosphoglyzerinsäure
1, 3PGS	1, 3-Diphosphoglyzerinsäure
PK	Pyruvatkinase
POD	Peroxydase
TRA	Triäthanolamin-Puffer

II) Methodik

A) Adenin- und Pyridinnukleotide, BTS, Hexosephosphate

Sämtliche Blutentnahmen wurden am liegenden nüchternen Menschen morgens zwischen 7, 30 Uhr und 9, 30 Uhr ausgeführt.

Am ungestauten Arm erfolgte eine Punktion der Vena cubitalis mit einer innenpolierten Straubischen Kanüle aus V2-A Stahl.

20 ml frisch entnommenes Blut wurde zur Enteiweißung mit derselben Menge eiskalter 6 %iger Perchlorsäurelösung mit einem Plastikspatel sehr gut gemischt (Rührzeit 2-3 Minuten) und bei 0°C 10 Minuten mit 18 000 g zentrifugiert. Es handelte sich um die Ultrazentrifuge OMEGA der Firma Christ.

Der wasserklare Überstand wurde nach Fällung des Perchlorates durch Pufferung auf den bestimmten pH-Wert eingestellt und zur Bestimmung von ATP, ADP, AMP, BTS, NAD^+ , NADP^+ , G-6-P und F-6-P verwendet.

Zur Bestimmung von ATP, ADP, AMP und BTS wurden die Testkombinationen der Firma C. F. Boehringer und Söhne GMBH, Mannheim benutzt. NAD^+ , NADP^+ , G-6-P und F-6-P wurden nach den modifizierten Testansätzen von LAUDAHN (29) bestimmt.

Die Substanzuntersuchungen erfolgten nach dem Prinzip des zusammengesetzten enzymatisch-optischen Test. Gemessen wurde mit dem Photometer PMQ II der Firma Zeiss bei den Wellenlängen 340 nm und 366 nm bei einer Temperatur von 25°C (temperierter Küvettenhalter).

Prinzip

Beim zusammengesetzten enzymatisch-optischen Test wird die zu bestimmende Substanz in eine Reaktion übergeführt, bei der pro Mol umgesetzter Substanz 1 Mol NAD^+ in die hydrierte Form übergeführt oder 1 Mol $\text{NADH} + \text{H}^+$ oxydiert wird. Da $\text{NADH} + \text{H}^+$ bei den Wellenlängen 340 nm und 366 nm im Gegensatz zum NAD^+ ein Extinktionsmaxi-

mum besitzt, kann aus der beobachteten Extinktionsdifferenz unter Zugrundelegung des molaren Extinktionskoeffizienten die Konzentration der gesuchten Substanz errechnet werden.

Die Berechnung der in der Probe vorhandenen Substanzmengen aus den errechneten Extinktionsdifferenzen erfolgt nach den Formeln:

$$\frac{\Delta E \cdot MG_{\text{Test}} \cdot Vol_{\text{Küv}}}{3,3 \cdot d \cdot Vol_{\text{Pr}}} = \gamma \text{ Substanz / ml Probe}$$

Das ist die Formel zur Berechnung von BTS und den Triglyzeriden bei der Wellenlänge 366 nm.

$$\frac{\Delta E \cdot Vol_{\text{Küv}}}{3,3 \cdot d \cdot Vol_{\text{Pr}}} = \mu \text{ M / ml Probe}$$

Das ist die Formel zur Berechnung von ATP, ADP und AMP bei der Wellenlänge 366 nm.

$$\frac{\Delta E \cdot Vol_{\text{Küv}}}{6,2 \cdot d \cdot Vol_{\text{Pr}}} = \mu \text{ M / ml Probe}$$

Das ist die Formel zur Berechnung von NAD^+ , NADP^+ , G-6-P und F-6-P bei der Wellenlänge 340 nm.

Bei der Rechnung mit diesen Formeln müssen gleichzeitig die Verdünnung der Substanz durch Enteiweißung und Pufferung und die Dichte des Blutes eine Berücksichtigung erfahren.

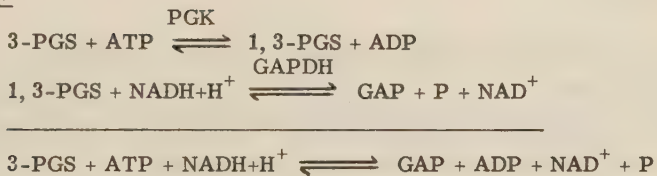
Die in μM / ml Probe ausgedrückten Substanzmengen werden für die endgültige Konzentrationsangabe auf Gramm Hb, Erythrozytenzahl (10^{11}) und 100 % Hämatokrit umgerechnet.

In diesen Formeln bedeuten:

ΔE	Extinktionsdifferenz
MG_{Test}	Molekulargewicht der Testsubstanz

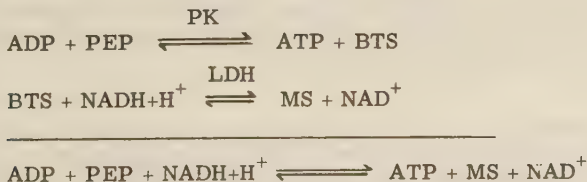
$\text{Vol}_{\text{Küv}}$	Gesamtvolumen der Küvette im ml
3,3	molarer Extinktionskoeffizient für NADH ($3,3 \cdot 10^6 \text{ cm}^2/\text{Mol}$) bei der Wellenlänge 366 nm
6,2	molarer Extinktionskoeffizient für NADH ($6,2 \cdot 10^6 \text{ cm}^2/\text{Mol}$) bei der Wellenlänge 340 nm
d	Schichtdicke der Küvette in cm
Vol_{Pr}	eingesetztes Volumen der Probe in ml

A T P :

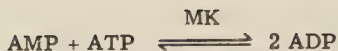


2,50 ml 0,1 m TRA pH 7,6 enthaltend 0,004 m MgSO_4 und 0,006 m 3-PGS; 0,05 ml 0,012 m $\text{NADH} + \text{H}^+$; 0,20 ml entweißter Überstand. Vorinkubation von 10 Minuten bei 25 °C. Messung der Extinktion E_1 gegen Luft als Leerwert bei 366 nm. Start mit 0,05 ml 4 mg/ml GAPDH enthaltend 1 mg/ml PGK. Messung der Extinktion E_2 nach 5 Minuten. Die aus der Extinktionsdifferenz errechneten $\mu\text{Mole ATP}/100 \text{ ml Blut}$ werden auf gHb, 10^{11} Erythrozyten und 100 % Hämatokrit bezogen.

A D P / A M P :



Die Bestimmung von AMP erfolgt nach der Gleichung



Das entstandene ADP kann dann wie bereits oben angegeben bestimmt werden.

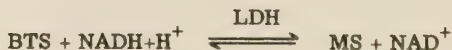
4 ml des klaren entweißten Überstandes wurden mit 1 ml 0,43 m TRA-HCl enthaltend 0,55 m K_2CO_3 gut gemischt und in ein Eisbad gestellt. Die gepufferte Lösung wurde vom ausgefallenen Perchlorat getrennt und auf 25°C erwärmt.

Testansatz:

2,00 ml gepufferter, perchloratfreier Überstand; 0,15 ml 0,01 m PEP enthaltend 1,3 m KCl und 0,4 m MgSO_4 ; 0,10 ml 0,009 m $\text{NADH}+\text{H}^+$; 0,02 ml LDH (1 mg/ml). Messung der Extinktion E_1 nach 5 Minuten gegen Luft als Leerwert bei 366 nm. Zugabe von 0,02 ml PK (1 mg/ml). Ablesen von E_2 nach 3-5 Minuten. Weitere Zugabe von 0,02 ml MK (2 mg/ml). Nach 10 Minuten Messung von E_3 .

Die aus den Extinktionsdifferenzen errechneten $\mu\text{Mole ADP}/100 \text{ ml Blut}$, sie ergeben sich aus $E_1 - E_2$, und $\mu\text{Mole AMP}/100 \text{ ml Blut}$, sie ergeben sich aus $E_2 - E_3$, werden auf die bereits oben angegebenen Bezugssysteme umgerechnet.

B T S :



3 ml des klaren entweißten Überstandes wurden mit 1 ml 1,1 m K_2HPO_4 gepuffert, gut gemischt und für 10 Minuten in ein Eisbad gestellt. Der gepufferte Überstand wurde vom ausgefallenen Perchlorat abgefiltert und in ein Wasserbad von 25°C gestellt.

Testansatz:

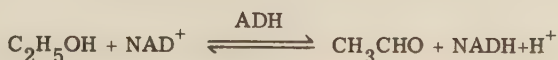
2,00 ml gepufferter, perchloratfreier Überstand; 0,05 ml 0,012 m $\text{NADH}+\text{H}^+$. Messung der Extinktion E_1 bei der Wellenlänge 366 nm gegen Luft als Leerwert in einer Küvette der Schichtdicke 1 cm. Start mit 0,05 ml LDH (0,75 mg/ml) und Messung der Extinktion E_2 nach 5 Minuten.

Die Extinktionsdifferenz multipliziert mit dem Faktor 6,88 ergibt den BTS-Wert ausgedrückt in mg/100 ml Blut.

Die Werte der BTS dürfen nicht in die anderen Bezugssysteme umgerechnet werden, weil BTS nur zum geringen Teil in den korpuskulären Bestandteilen des Blutes vorhanden ist.

NAD⁺, NADP⁺, G-6-P und F-6-P wurden nach den modifizierten Testansätzen nach LAUDAHN (29) bestimmt.

N A D⁺ :



4 ml des klaren, entweißten Überstandes wurden mit 1,2 ml 1,1 M K₂HPO₄ versetzt, gut gemischt und für 15 Minuten in ein Eisbad gestellt. Die klare Lösung wurde vom Niederschlag dekantiert und in einem Wasserbad auf 25°C erwärmt.

Testansatz:

2,00 ml gepufferter, perchloratfreier Überstand; 0,40 ml Semicarbazid/HCl-Alkohol (112 mg Semicarbazid/HCl werden in 10 ml Aqua bidest. gelöst und 10 ml absoluter Alkohol hinzugefügt. Haltbarkeit höchstens eine Woche im Kühlschrank); sie werden in eine Küvette von 1 cm Schichtdicke pipettiert und mit einem Plastikspatel gemischt. (Der pH-Wert des Reaktionsgemisches muß zwischen 6,8 und 6,9 liegen!) Messung von E₁ gegen Luft als Leerwert bei 340 nm. Start mit 0,005 ml ADH (30 mg/ml). Nach Extinktionsstillstand (ca. 5 Minuten) Messung von E₂. Da die ADH als milchige Suspension selbst einen Extinktionssprung auslöst, werden erneut 0,005 ml ADH zugesetzt und die dadurch bedingte Extinktionszunahme gemessen. Dieser Betrag muß von der beobachteten Extinktionsdifferenz E₁/E₂ subtrahiert werden.

Der so errechnete Wert für NAD⁺, ausgedrückt in μ Molen/100 ml Blut muß in die 3 anderen Bezugssysteme umgerechnet werden.

N A D P⁺ :



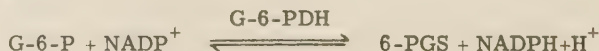
4 ml des klaren, enteiweißten Überstandes wurden mit 0,5 ml TRA/K₂CO₃ Pufferlösung (1 m TRA/HCl und 1,3 m K₂CO₃) versetzt, gemischt und 15 Minuten in ein Eisbad gestellt. Die ausgefallenen Perchloratkristalle wurden aus der Lösung entfernt und die klare gepufferte Lösung in einem Wasserbad auf 25°C erwärmt.

Testansatz:

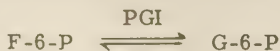
2,00 ml gepufferter, perchloratfreier Überstand; 0,05 ml 0,285 m MgSO₄; 0,10 ml 0,065 m d-Isozitat (Na₃). Sie werden in eine Küvette von 1 cm Schichtdicke pipettiert. Das Reaktionsgemisch muß einen pH-Wert von 7,4 - 7,5 haben. Messung von E₁ nach 5 Minuten gegen Luft als Leerwert bei 340 nm. Start mit 0,01 ml ICDH (5 mg/ml ICDH werden in kalter 0,08 m Isozitat-Lösung mit n/10 HCl auf pH 7,4 gebracht). Ablesen von E₂ nach 5 Minuten.

Der durch die Extinktionsdifferenz errechnete Wert, ausgedrückt in μ Molen NADP⁺/100 ml Blut, muß in die 3 anderen Bezugssysteme umgerechnet werden.

G - 6 - P / F - 6 - P :



Zur Bestimmung von F-6-P muß diese erst in G-6-P umgewandelt werden, dann kann sie wie oben angegeben bestimmt werden.



4 ml klarer, enteiweißter Überstand wurden mit 0,6 ml TRA/K₂CO₃ Puffer (Konzentrationen wie unter NADP⁺ angegeben) versetzt, gemischt und 15 Minuten in ein Eisbad gestellt. Dann wurde die klare gepufferte Lösung von den ausgefallenen Perchloratkristallen dekantiert und in einem Wasserbad auf 25°C erwärmt.

Testansatz:

2, 60 ml gepufferter, perchloratfreier Überstand; 0, 20 ml 0, 1 m MgSO_4 ; 0, 10 ml NADP^+ (10 mg/ml). Messung von E_1 nach 5 Minuten gegen Luft als Leerwert bei 340 nm. Zugabe von 0, 02 ml G-6-PDH (1 mg/ml). Ablesen von E_2 nach weiteren 5 Minuten. Weitere Zugabe von 0, 02 ml PGI (2 mg/ml). Ablesen von E_3 nach 5 Minuten.

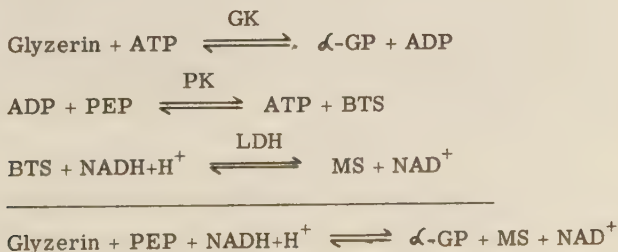
Die Extinktionsdifferenz E_1/E_2 ergibt den Wert für G-6-P in $\mu\text{Molen}/100 \text{ ml Blut}$, E_2/E_3 den Wert für F-6-P in $\mu\text{Molen}/100 \text{ ml Blut}$. Beide Ergebnisse müssen noch in die 3 bereits oben angeführten Bezugssysteme umgerechnet werden.

B) Triglyzeride und Freie Fettsäuren

10 ml Blut wurden am ungestauten Arm durch eine Punktion der Vena cubitalis mit einer innenpolierten Straubschen Kanüle in ein Zentrifugenröhrchen abgefüllt und zweimal 10 Minuten mit 3000 Umdrehungen in der Zentrifuge Junior der Firma Christ zentrifugiert. Dieses aus der Zentrifugation gewonnene Serum wurde für die Bestimmung der Triglyzeride und Freien Fettsäuren benutzt.

Triglyzeride :

Zur Bestimmung wurde die Methode nach EGGSTEIN und KREUTZ (17) benutzt.



Die nachfolgenden Reagenzien wurden in den angegebenen Mengen und Konzentrationen benötigt:

0,418 ml 0,1 m TRA-Puffer, pH 7,6
0,002 ml LDH (5 mg/ml)
0,010 ml PK (2 mg/ml)
0,020 ml 0,1 m ATP
0,020 ml 0,02 m NADH+H⁺ (in 1 % NaHCO₃)
0,020 ml PEP (0,05 m als tri-Cyclohexylammoniumsalz)
0,010 ml 0,5 m MgCl₂

0,500 ml Reaktionsgemisch

In ein Schliffzentrifugenglas wurde 1,0 ml 0,5 n äthanolischer KOH (11,2 ml 25 % KOH mit 96 % Äthanol auf 100 ml auffüllen) pipettiert und unter Schütteln tropfenweise 0,2 ml Serum zugefügt. Das Zentrifugenglas wurde verschlossen und 30 Minuten auf einem Kupferblock die Hydrolyse der Gesamtglyzeride bei einer Temperatur von 70°C durchgeführt. Die ebenfalls verseiften diaziden Glyzerophosphatide wurden bei der enzymatischen Bestimmung der Triglyzeride nicht mitbestimmt. Das Hydrolysat wurde mit 0,2 ml 2,5 n HClO₄ neutralisiert. Nach 10 minütigem Einstellen in einem Eisbad wurde der Niederschlag kurz und scharf zentrifugiert und der Überstand dekantiert. Der pH-Wert wurde durch Zusatz von 3-4 Tropfen 3 % Essigsäure auf 5-6 eingestellt. Dann wurden 0,2 ml dieser Lösung in Reagenzgläser pipettiert und der Alkohol über Nacht bei 50°C im Trockenschrank unter einem Luftstrom vorsichtig zur Verdunstung gebracht. Der eingeeengte Rückstand wurde in 0,5 ml TRA-Puffer gelöst und zur Neutralisation der zugesetzten Essigsäure mit 0,05 ml 2,5 % KOH auf einen pH-Wert von 7,5 - 8,5 gebracht.

In eine Küvette von 1 cm Schichtdicke wurden 0,5 ml der Glycerin-Pufferlösung und 0,5 ml des oben angegebenen Reaktionsgemisches pipettiert und bei 366 nm zunächst die unspezifische Extinktionsänderung für 2-3 Minuten beobachtet. Kamen die Schwankungen zur Ruhe, dann wurde E₁ abgelesen. Start der eigentlichen Reaktion durch Zugabe von 0,01 ml GK (1 mg/ml). Jede Minute bis spätestens zur 8. wurden die Extinktionsänderungen abgelesen.

Aus der Extinktionsdifferenz ΔE wurde die Konzentration der Triglyzeride in mg/100 ml Serum errechnet.

Freie Fettsäuren :

Sie wurden nach der Methode von DOLE (16), modifiziert nach SATERNIKOV und SAVENK bestimmt.

Die Grundlage zur Bestimmung der Freien Fettsäuren ist ihre Eigenschaft, Schwermetalle wie Kupfer und Kobalt sowie Erdalkalien wie Magnesium und Kalzium fest zu binden, wohingegen Alkalien wie Natrium und Kalium nicht gebunden werden. Außerdem sind an Schwermetalle gebundene Freie Fettsäuren in Wasser praktisch unlöslich, gut löslich aber in organischen Lösungsmitteln wie Chloroform. Werden diese Fettsäuren mit substituierten Carbinaten zur Reaktion gebracht, bilden sich farbige Komplexe, deren Farbintensität von der Konzentration der in diesem Fall benutzten Kupfer-Ionen abhängig ist.

In ein 10 ml fassendes Schliffzentrifugenglas werden aus einer automatischen Bürette 6,0 ml Chloroform vorgelegt. Hinzu kommen 2,0 ml Puffer-Lösung (pH 6,2 ; Gemisch aus 81,4 Volumenteilen m/10 NaH_2PO_4 und 18,6 Volumenteilen m/10 Na_2HPO_4) und 0,2 ml Serum. Diese Mischung wird in einer Schüttelmaschine 5 Minuten geschüttelt. Die Phasentrennung erfolgt in einer Zentrifuge der Firma Christ (Junior) bei 30000 Umdrehungen innerhalb von 5 Minuten. Dann wird die wäßrige Phase und der weiße Eiweißschlamm durch eine an ein Vakuum angeschlossene Kapillare abgesaugt. Der zurückbleibenden Chloroform-Phase gibt man 2,0 ml Kupfer-Komplex-Lösung (Gemisch aus 10 Volumenteilen 6,45 % $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 9 Volumenteilen 1 m TRA-Lösung und 1 Volumenteil 1 n Essigsäure) zu. Es wird nach 5 Minuten Schüttelzeit die oben beschriebene Phasentrennung durchgeführt. Sie muß besonders sorgfältig vorgenommen werden, denn bei der anschließenden Filtration (Selecta-Faltenpapier, Ø 7 cm Nr. 595 1/2) können nur begrenzte Mengen an wäßriger Phase vom Filterpapier absorbiert werden. Größere Mengen an wäßriger Phase würden aber die Ergebnisse verfälschen. 3,0 ml der filtrierten Chloroform-Lösung werden in einem anderen Reagenzglas vorgelegt und 1,0 ml 0,1 % alkoholischer Na-diäthylthiocarbamid-Lösung hinzugegeben. Es bildet sich nach einfachem Schütteln ein gelber bis brauner Komplex.

Die Extinktionsmessung erfolgte bei 440 nm gegen Chloroform als Leerwert. Abgelesen wurde der endgültige Wert in mÄq/l von einer vorher angelegten Eichkurve.

C) Bestimmung anderer Blutbestandteile

Blutzucker :

Die Bestimmung erfolgte nach der Glukoseoxydase-Methode mit der Testkombination der Firma C. F. Boehringer und Söhne, GMBH Mannheim.

Hämoglobin :

Sie erfolgte nach der Cyanhämoglobin-Methode bei 540 nm im PMQ II.

Hämatokrit :

Die Bestimmung wurde in den Zentrifugenröhrchen nach HAMBURGER vorgenommen. Die Zentrifugationszeit betrug 30 Minuten bei 3000 Umdrehungen (Zentrifuge Junior der Firma Christ).

Erythrozytenzahl :

Die Bestimmung der Erythrozytenzahl wurde im COULTER COUNTER vorgenommen. Bei dieser Methode handelt es sich um ein Verfahren, bei welchem eine verdünnte Erythrozytensuspension über eine Kapillare in eine Zählkammer transportiert wird und hier die Anzahl der einzeln durchtretenden Erythrozyten gezählt wird. Da aber sämtliche Partikel, die eine bestimmte Größe überschreiten, in dieser Kammer gezählt werden, muß die Verdünnungslösung ganz sauber filtriert und außerdem ein Leerwert von ihr bestimmt werden. Treten gleichzeitig zwei oder drei Partikel durch die Zählkammer, werden sie als ein Impuls gewertet. Deshalb wird eine Koinzidenzkorrektur vorgenommen, die

bei der Errechnung der Erythrozytenzahl berücksichtigt wird.

Als Verdünnungslösung wird eine physiologische Kochsalzlösung benutzt, die folgende Bestandteile enthält:

In 10 l 0,9% NaCl-Lösung befinden sich

6 ml 9 % Titriplex-Lösung (EDTE)

50 ml 5 % Formalin-Lösung

50 ml 0,5 m Tris-Puffer, pH 7,2 - 7,3

(3,028 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan +
40 ml 0,5 n HCl + Aqua bidest. ad 50,0 ml)

Verdünnungslösung A:

20 ml physiologische Kochsalzlösung +
0,04 ml Blut

Verdünnungsfaktor 1:500

Verdünnungslösung B:

20 ml physiologische Kochsalzlösung +
0,20 ml Verdünnungslösung A

Verdünnungsfaktor 1:50 000

Die Verdünnungslösung B mit denen in ihnen enthaltenen Erythrozyten wird schonend gemischt und mittels der Kapillare in die Zählkammer gesaugt.

Die Berechnung der Erythrozytenzahl ergibt sich wie folgt:

Zählergebnis (korrigiert für Leerwert und Koip-
zidenz) $\cdot 100 = \text{Anzahl der Erythrozyten} / \text{mm}^3$.

D) Krankengut

Für diese Arbeit wurden die oben beschriebenen Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen, an latenten und manifesten Diabetikern

ausgeführt.

Bei den Gesunden und den latenten Diabetikern wurde nur eine Unterteilung in Männer und Frauen vorgenommen, weil diese beiden Personengruppen mit 51 bzw. 40 Einzelpersonen bei der weiteren Aufteilung keine statistisch sicheren Ergebnisse ergeben hätten. Deshalb wurden nur die manifesten Diabetiker, es wurden 161 Patienten untersucht, in

2 Altersklassen,
3 Gewichtsklassen und
2 Therapieklassen

unterteilt. Gleichzeitig wurden sie nach Männern und Frauen getrennt, so daß für jeden Metaboliten insgesamt 14 Unterteilungen getroffen wurden.

Die 2 Altersklassen wurden aufgeteilt in:

Klasse A	10 - 59 Jahre
Männer	n = 24
Frauen	n = 24
Klasse B	60 - 90 Jahre
Männer	n = 48
Frauen	n = 58

Die durchschnittlichen Sollgewichte der Patienten wurden in dieser Arbeit nach der Society of Actuaries (48) unter Berücksichtigung von Alter, Größe und Geschlecht bestimmt. Das Gewicht in Kilogramm, welches der Patient mehr oder weniger wog als nach dem Durchschnittsgewicht errechnet, stufte ihn in eine der drei Gewichtsklassen ein.

Es wurden definiert:

Übergewicht	UE	> 5 kg oberhalb des Durchschnittsgewichts
Männer	n = 19	
Frauen	n = 34	
Normalgewicht	N	+ 5 kg um das Durchschnittsgewicht
Männer	n = 21	
Frauen	n = 22	

Untergewicht U < 5 kg unterhalb des Durchschnitts-
gewichts

Männer n = 26

Frauen n = 13

Bei der Einteilung in die zwei Therapieklassen wurden bei der oralen Therapieform (0) keine Rücksichten darauf genommen, ob die Patienten mit Sulfonylharnstoff- oder Biguanid-Derivaten behandelt wurden. Alle Patienten, die mit Altinsulin oder mit einem Depotinsulin behandelt wurden, wurden als Insulintherapiegruppe (I) zusammengefaßt. Nicht berücksichtigt wurden Patienten, die nur mit Diät oder mit oralen Antidiabetika und Insulin gemischt behandelt wurden.

Orale Therapie 0

Männer n = 22

Frauen n = 38

Insulintherapie I

Männer n = 40

Frauen n = 25

E) Statistische Berechnung

1) Berechnung von Mittelwerten und Streuungen:

x	= Einzelwert
S(x)	= Summe der Einzelwerte
S(x) ²	= Summe der Quadrate der Einzelwerte
$\bar{x}$	= arithmetischer Mittelwert
N	= Anzahl der Einzelwerte
s	= Standardabweichung
$s_{\bar{x}}$	= mittlerer Fehler des Mittelwertes

$$s = \sqrt{\frac{S(x)^2 - x \cdot S(x)}{N - 1}}$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{N}}$$

$$\text{Normalbereich} = \bar{x} \pm 2s$$

Der Unterschied zweier Meßreihen wird nach der t-Verteilung nach STUDENT berechnet.

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{(S_{\bar{x}_1})^2 + (S_{\bar{x}_2})^2}}$$

Bei der Differenz $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ spielt das Vorzeichen keine Rolle.

Zur Berechnung von p sind die Freiheitsgrade F notwendig, welche sich aus der Anzahl der Einzelmessungen - 2 ergeben. Die errechneten t-Werte werden in der Freiheitsgradtabelle der WISSENSCHAFTLICHEN TABELLEN DOCUMENTA GEIGY aufgesucht und die p-Werte abgelesen. Es werden signifikante Unterschiede zwischen den Meßreihen angenommen, wenn die Wahrscheinlichkeit $p < 0,05$ ist.

2) Die Auswertung der Meßergebnisse bei den Patienten und der Vergleich mit den Normalwerten erfolgte nach dem Lochkartensystem auf der IBM-Maschine 7090, Programm IR-Vare. Dieses Verfahren wurde notwendig, weil die vorhandenen 2 500 Grundwerte für die verschiedenen statistischen Berechnungen zu multiplen Vergleichsgruppen zusammengefaßt und nach Klassen geordnet werden mußten. Dadurch erhöhte sich die Zahl der Einzel-Werte auf über 55 000. Hierbei wurden der multiple t-Test und der BARTLETT-Test zur Erhöhung der Aussagekraft herangezogen.

Der multiple t-Test bezeichnet die signifikanten Unterschiede zwischen mehreren Meßreihen.

Der BARTLETT-Test untersucht die Homogenität der Varianzen innerhalb der verschiedenen Meßreihen. So kommt es vor, daß der multiple t-Test zwei Ergebnisse deutlich unterschiedlich sieht, der BARTLETT-Test aber aussagt, daß die Varianzen der Meßwerte stark inhomogen sind. Dann kann zwar die Entwicklung zwischen den beiden Meßreihen in der Gesamtübersicht Beachtung finden, aber eine hohe Aussagekraft besitzen diese Ergebnisse nicht.

III) Ergebnisse :

A) Bezugssysteme:

In dieser Arbeit werden Adenin- und Pyridinnukleotide, Hexosephosphate, BTS, Triglyzeride, Freie Fettsäuren und Blutzucker untersucht. Da alle Metabolite mit Ausnahme von BTS, Triglyzeriden, Freien Fettsäuren und Blutzucker fast ausschließlich in den korpuskulären Elementen des Blutes vorkommen, müssen alle Werte auf diese Bestandteile bezogen werden.

In der Arbeit werden 3 Bezugssysteme gewählt, nämlich das Gramm Hb, die Erythrozytenzahl (10^{11}) und der Hämatokrit (100 %). Dabei ergeben sich für die gesunden Versuchspersonen, die manifesten und latenten Diabetiker folgende Werte.

		Gesunde		Man. Diab.		Lat. Diab.	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Hb [g]	n	26	25	72	83	-	-
	$\bar{x}$	15,7	13,8	15,3	13,9	-	-
	s	1,4	1,1	1,7	1,6	-	-
Ery [Mill.]	n	26	25	72	84	-	-
	$\bar{x}$	5,09	4,51	4,79	4,55	-	-
	s	0,32	0,37	0,56	0,53	-	-
HK [%]	n	26	25	70	86	20	20
	$\bar{x}$	43,7	38,9	42,7	40,3	45,4	42,2
	s	4,7	6,8	5,5	4,7	4,8	4,2

Tab. 1 Hämoglobingehalt, Erythrozytenzahl und Hämatokrit bei gesunden Versuchspersonen, manifesten und latenten Diabetikern.

Obwohl, wie die Tabelle 1 zeigt, teilweise zwischen den Männern und Frauen signifikant unterschiedliche Werte bestehen, ergeben sich jedoch für die gesunden Versuchspersonen nur bei folgenden Metaboliten unterschiedliche Werte, wenn sie nicht, wie bisher üblich, auf mg/100 ml Blut bezogen werden, sondern auf die korpuskulären Bestandteile des Blutes.

bei ATP: 1 Signifikanz bei $\mu\text{M/g Hb}$
bei ADP: in sämtlichen Bezugssystemen
bei AMP: bei $\mu\text{M}/10^{11}$ Erythrozyten
bei NAD^+ , NADP^+ , G-6-P und F-6-P sind keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen feststellbar.

Außerdem wurde für die 8 Meßgrößen ATP, ADP, AMP, BTS, NAD^+ , NADP^+ , G-6-P und F-6-P untersucht, ob sich die Werte ändern, wenn die Proben längere Zeit vor der Bestimmung aufbewahrt werden. Es wurden die mit Pufferlösung versetzten und dekantierten entweißten Überstände im Kühlschrank eingefroren und jeden Tag eine Kontrollbestimmung durchgeführt. Die am ersten Tag sofort nach der Blutentnahme ermittelten Werte wurden gleich 100 % gesetzt. Dabei ergab sich folgendes:

Es nahmen vom Ausgangswert ab:

ATP um 35 bis 40 Prozent

AMP um 15 bis 22 Prozent

BTS um 35 bis 55 Prozent

Allein ADP nahm um 14 bis 17 Prozent zu.

Daraus ergab sich, daß diese Meßgrößen sofort nach der Blutabnahme bestimmt werden mußten.

Dahingegen ergaben sich für NAD^+ , NADP^+ , G-6-P und F-6-P diese Werte:

NAD^+	Schwankungen um $\pm$	4 Prozent,
NADP^+	Schwankungen um $\pm$	5 Prozent,
G-6-P	Zunahme	um 4 Prozent und
F-6-P	Zunahme	um 6 Prozent.

Damit konnte zur Bestimmung dieser Parameter eine Woche vergehen, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Dennoch wurden für diese Arbeit auch diese Meßgrößen spätestens einen Tag nach der Blutentnahme bestimmt.

B) Adenin- und Pyridinnukleotide, BTS und Hexosephosphate bei den manifesten Diabetikern

Bevor auf die einzelnen Metabolite und ihre Werte eingegangen wird, soll eine summarische Tabelle (Tabelle 2) mit Werten bezogen auf $\mu\text{M/gHb}$ einen Überblick über die einzelnen Metabolite bei den Gesunden und den manifesten Diabetikern geben, wobei noch eine Unterteilung in Männer und Frauen vorgenommen wird. Auf diese Tabelle wird bei der weiteren Einteilung der manifesten Diabetiker nach 2 Alters-, 3 Gewichts- und 2 Therapieklassen Bezug genommen werden.

$\mu\text{M/g}$	Hb	Gesunde		Man. Diab.	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen
A T P	n	25	25	72	82
	$\bar{x}$	3,39	3,70	3,67	3,98
	s	0,53	0,51	0,49	0,63
A D P	n	26	24	70	81
	$\bar{x}$	0,438	0,493	0,442	0,429
	s	0,070	0,059	0,080	0,100
A M P	n	26	23	71	77
	$\bar{x}$	0,190	0,208	0,165	0,202
	s	0,039	0,025	0,033	0,057
A T P+ A D P+ A M P	n	25	23	70	77
	$\bar{x}$	4,02	4,40	4,28	4,61
	s	0,51	0,57	0,64	0,73
N A D ⁺	n	25	23	70	79
	$\bar{x}$	0,173	0,171	0,171	0,183
	s	0,026	0,018	0,048	0,044
NADP ⁺	n	24	23	71	83
	$\bar{x}$	0,112	0,111	0,104	0,132
	s	0,012	0,016	0,024	0,028
$\frac{\text{NAD}}{\text{NADP}}$	n	25	23	69	79
	$\bar{x}$	1,49	1,51	1,71	1,44
	s	0,20	0,23	0,58	0,35
G-6-P	n	23	23	72	83
	$\bar{x}$	0,115	0,120	0,120	0,161
	s	0,010	0,016	0,031	0,080
F-6-P	n	23	23	72	83
	$\bar{x}$	0,057	0,054	0,065	0,082
	s	0,007	0,009	0,002	0,004
B T S [mg%]	n	23	23	72	88
	$\bar{x}$	0,846	0,818	0,802	0,838
	s	0,187	0,171	0,198	0,215

Tab.2 Metabolitwerte in μM bezogen auf gHb für Gesunde und manifeste Diabetiker.

Im einzelnen werden folgende Ergebnisse erhalten:

1D) A T P

Bezugssystem g Hb (Abb. 1)

Es werden folgende Gruppen miteinander verglichen:

1D, 1 Gesunde gegen Diabetiker (Tab. 2):

Die Frauen besitzen höhere Werte als die Männer, bei den manifesten Diabetikern sogar signifikant höhere Werte.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 1):

Die Diabetiker haben statistisch gesichert höhere Werte als die gesunden Versuchspersonen.

1D, 2 Diabetiker unter Berücksichtigung des Geschlechts bei der Einteilung nach

1D, 2.1 dem Alter (Abb. 1):

Die Frauen haben auch hier die höheren Werte, die älteren Frauen sogar eindeutig höhere Werte als die gleichaltrigen Männer.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Keine signifikanten Unterschiede.

1D, 2.2 dem Gewicht (Abb. 1):

Die Frauen zeigen auch hier die höheren Werte.
Statistisch belegbare Unterschiede bestehen zwischen den über- und untergewichtigen Männern und zwischen den normalgewichtigen Männern und Frauen.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Keine statistisch zu sichernden Unterschiede.

1D, 2.3 der Therapie (Abb. 1):

Obwohl auch hier die Frauen höhere Werte besitzen als die Männer, lassen sich keine signifikanten Differenzen feststellen.

ATP	$\mu\text{M/gHb}$			$\mu\text{M}/10^{11}\text{Ery}$			$\mu\text{M}/100\% \text{HK}$		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Gesunde	50	3,55	0,54	50	10,9	1,7	49	127	26
Latente							39	131	22
Diabetiker	154	3,84	0,68	155	12,0	2,1	153	134	22

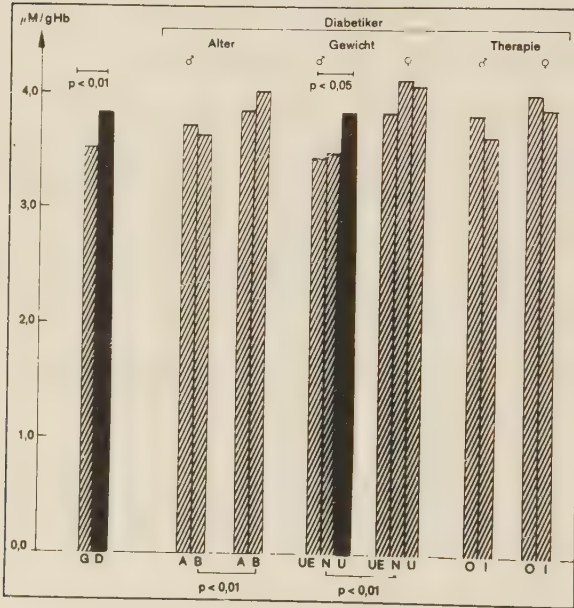


Abb. 1 ATP Vergleich zwischen Gesunden und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifest diabetischen Männer und Frauen nach Alter, Gewicht und Therapie.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Die mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten zeigen signifikant höhere Werte als die mit Insulin behandelten.

Bezugssystem Erythrozytenzahl (10^{11})

In sämtlichen Vergleichen, mit Ausnahme zwischen den Gesunden und manifesten Diabetikern (Abb. 1 S. 24), ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Bezugssystem Hämatokrit

Im Vergleich zwischen Gesunden und manifesten Diabetikern bestehen keine signifikanten Differenzen mehr (siehe Abb. 1 S. 24). Dagegen läßt sich der Unterschied zwischen den älteren Männern und Frauen einerseits und zwischen den über- und normalgewichtigen Frauen andererseits statistisch sichern.

2D) A D P

Bezugssystem g Hb (Abb. 2)

Folgende Vergleiche werden ausgeführt:

2D, 1 Gesunde gegen Diabetiker (Tab. 2):

Es treten statistisch eindeutige Differenzen zwischen den gesunden Männern und Frauen und zwischen den gesunden und diabetischen Frauen auf.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 2):

Die manifesten Diabetiker besitzen signifikant niedrigere Werte als die gesunden Versuchspersonen.

ADP	$\mu\text{M/gHb}$			$\mu\text{M}/10^{11}\text{Ery}$			$\mu\text{M}/100\% \text{HK}$		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Gesunde	50	0,464	0,070	50	1,43	0,20	47	16,1	2,9
Latente							39	17,2	2,8
Diabetiker	151	0,435	0,091	146	1,39	0,26	145	15,5	3,2

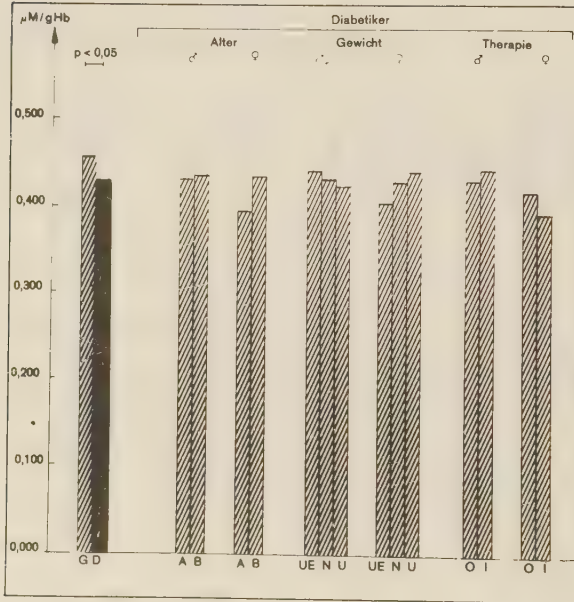


Abb. 2 ADP Vergleich zwischen Gesunden und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifest diabetischen Männer und Frauen nach Alter, Gewicht und Therapie.

2D, 2 Diabetiker unter Berücksichtigung des Geschlechts bei der Einteilung nach

2D, 2.1 dem Alter (Abb. 2):

2D, 2.2 dem Gewicht (Abb. 2):

2D, 2.3 der Therapie (Abb. 2):

Bei allen drei Einteilungen, auch bei der Zusammenfassung der Männer und Frauen zu einer Gruppe, lassen sich keine statistisch zu sichernden Unterschiede feststellen.

Bezugssystem Erythrozytenzahl (10^{11})

Es treten dieselben Verhältnisse auf wie im Bezugssystem g Hb. Nur zeigen außerdem die mit Insulin behandelten Männer gesichert höhere Werte als die entsprechenden Frauen.

Bezugssystem Hämatokrit

Es treten dieselben Tendenzen auf wie im Bezugssystem Erythrozytenzahl (10^{11}). Nur besitzen ebenfalls noch die übergewichtigen Männer eindeutig höhere Werte als die entsprechende Frauengruppe.

3D) A M P

Bezugssystem g Hb (Abb. 3)

Die folgenden Gruppen werden miteinander verglichen:

3D, 1 Gesunde gegen Diabetiker (Tab. 2):

Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen den gesunden und diabetischen Männern und zwischen den diabetischen Männern und Frauen.

AMP	$\mu\text{M/gHb}$			$\mu\text{M}/10^{11}\text{Ery}$			$\mu\text{M}/100\% \text{HK}$		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Gesunde	49	0,198	0,034	46	0,60	0,09	48	6,99	1,2
Latente							39	5,98	1,1
Diabetiker	148	0,184	0,050	149	0,57	0,15	140	6,08	1,4

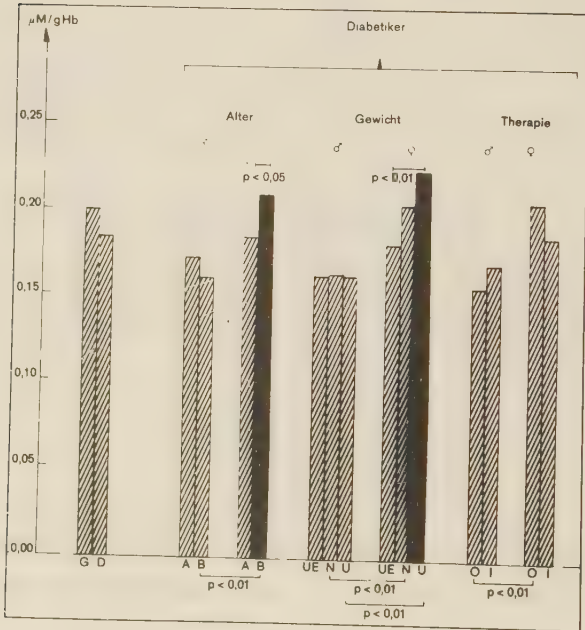


Abb. 3 AMP Vergleich zwischen Gesunden und manifesten Diabetikern. Einteilung der manifest diabetischen Männer und Frauen nach Alter, Gewicht und Therapie.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 3):

Die unterschiedlichen Werte liegen im Zufallsbereich.

3D, 2 Diabetiker unter Berücksichtigung des Geschlechts
in der Einteilung nach

3D, 2.1 dem Alter (Abb. 3):

Die Frauen besitzen die jeweils höheren Werte, die älteren sogar signifikant höhere als die gleichaltrigen Männer. Gleichzeitig haben die älteren Frauen eindeutig höhere Werte als die jüngeren.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Es werden keine signifikanten Differenzen sichtbar.

3D, 2.2 dem Gewicht (Abb. 3):

Auch hier zeigen die Frauen gegenüber den Männern entschieden höhere Werte, zwischen den normalgewichtigen Männern und Frauen finden sich statistisch eindeutige Differenzen. Gleichzeitig besitzen die untergewichtigen Diabetikerinnen statistisch zu belegende höhere Werte als die übergewichtigen.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Keine signifikanten Unterschiede.

3D, 2.3 der Therapie (Abb. 3):

Die Frauen haben auch bei diesem Vergleich die bedeutend höheren Werte. Die mit oralen Antidiabetika behandelten Frauen haben deutlich höhere Werte als die entsprechenden Männer.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Es fallen keine signifikanten Differenzen auf.

Bezugssystem Erythrozytenzahl (10^{11})

Es treten hier die gleichen Verhältnisse auf wie im Bezugssystem g Hb. Nur fallen die signifikanten Unterschiede zwischen den älteren und jüngeren Frauen, den normalgewichtigen Männern und Frauen und den über- und untergewichtigen Frauen weg.

Bezugssystem Hämatokrit

Hier treten beim Vergleich zwischen den Gesunden und den manifesten Diabetikern statistisch zu belegende Unterschiede zwischen den gesunden und diabetischen Männern und zwischen den gesunden und diabetischen Frauen auf. Der Unterschied zwischen den Gesunden und den Diabetikern wird so groß, daß bei der Zusammenfassung der Männer und Frauen zu einer Gruppe die Gesunden signifikant höhere Werte aufweisen (Abb. 3 S. 28). Sonst zeigen nur noch die älteren Frauen signifikant höhere Werte gegenüber den älteren Männern.

4D) A T P + A D P + A M P

Werden die Meßergebnisse der drei Metabolite summiert, so ergeben sich die gleichen Verhältnisse wie bei ATP allein (Abb. 4, vergleiche dazu Abb. 1 S. 24). Nur die Unterschiede fallen teilweise noch deutlicher aus. Denn normalerweise macht ADP ca. $1/8$ und AMP ca. $1/20$ der ATP-Menge aus. Selbst bei einer 100 % Erhöhung von ADP und AMP wird die um eine Zehnerpotenz höhere ATP-Menge kaum beeinträchtigt.

ATP + ADP + AMP	μM/gHb			μM/10 ¹¹ Ery			μM/100% HK		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Gesunde	50	4,20	0,54	50	12,9	1,7	49	149	26
Latente							39	154	22
Diabetiker	154	4,44	0,69	155	13,9	2,1	153	154	22

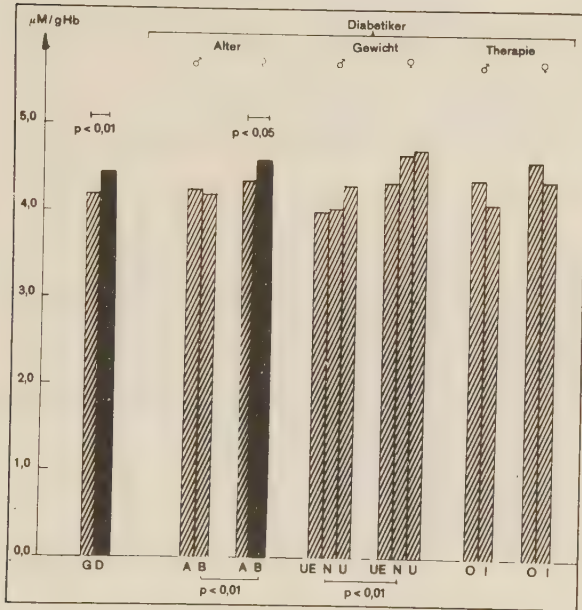


Abb. 4 ATP+ADP+AMP Vergleich zwischen Gesunden und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifest diabetischen Männer und Frauen nach Alter, Gewicht und Therapie.

5D) N A D⁺

Bezugssystem g Hb (Abb. 5)

Es wird folgendes miteinander verglichen:

5D, 1 Gesunde gegen Diabetiker (Tab. 2):

Es treten keine signifikanten Unterschiede hervor.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 5);

Keine statistisch zu sichernde Unterschiede.

5D, 2 Diabetiker unter Berücksichtigung des Geschlechts in der
Einteilung nach

5D, 2.1 dem Alter (Abb. 5);

Die auftretenden Differenzen fallen in den Zufallsbereich.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Keine eindeutigen Differenzen.

5D, 2.2 dem Gewicht (Abb. 5);

Es besteht nur ein deutlicher Unterschied zwischen den
über- und normalgewichtigen Frauen.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Keine statistisch zu belegende Differenzen.

5D, 2.3 der Therapie (Abb. 5);

Es treten keine eindeutigen Unterschiede auf.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Auch hier lassen sich keine signifikanten Unterschiede zeigen.

Bezugssystem Erythrozytenzahl (10¹¹)

In diesem Bezugssystem ergeben sich keinerlei signifikante Unterschiede innerhalb der verschiedenen Einteilungsgruppen.

NAD	$\mu\text{M/gHb}$			$\mu\text{M}/10^{11}\text{Ery}$			$\mu\text{M}/100\% \text{HK}$		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Gesunde	48	0,172	0,022	50	0,52	0,08	49	5,94	0,89
Latente							40	6,21	1,40
Diabetiker	149	0,177	0,046	149	0,55	0,13	145	6,10	1,43

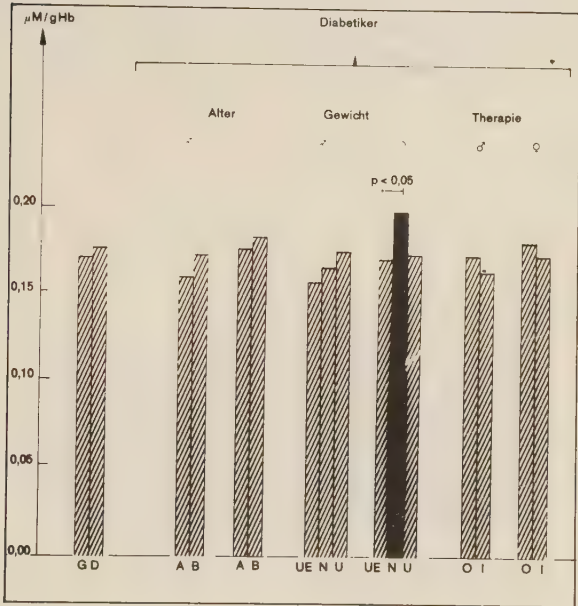


Abb. 5 NAD^+ Vergleich zwischen Gesunden und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifest diabetischen Männer und Frauen nach Alter, Gewicht und Therapie.

Bezugssystem Hämatokrit

Hier ergibt sich nur bei der Zusammenfassung von Männern und Frauen zu einer Gruppe, daß die mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten signifikant höhere Werte aufweisen als die mit Insulin behandelten.

6D) NADP⁺

Bezugssystem g Hb (Abb. 6)

Die folgenden Vergleiche werden angestellt:

6D, 1 Gesunde gegen Diabetiker (Tab. 2):

Die gesunden Frauen besitzen eindeutig niedrigere Werte als die diabetischen Frauen, ebenso zeigen die diabetischen Männer deutlich niedrigere Werte als die diabetischen Frauen.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 6):

Es treten keine statistisch zu beweisende Unterschiede zwischen den Gesunden und den Diabetikern auf.

6D, 2 Diabetiker unter Berücksichtigung des Geschlechts in der Einteilung nach

6D, 2.1 dem Alter (Abb. 6):

Die Frauen besitzen in beiden Altersgruppen signifikant höhere Werte als die Männer in den entsprechenden Altersgruppen.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Keine signifikanten Differenzen.

6D, 2.2 dem Gewicht (Abb. 6):

Auch bei dieser Einteilung haben die Frauen die

NADP	$\mu\text{M/gHb}$			$\mu\text{M}/10^{11}\text{ Ery}$			$\mu\text{M}/100\% \text{ HK}$		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Gesunde	47	0,112	0,014	43	0,35	0,04	43	3,88	0,49
Latente							40	3,73	0,72
Diabetiker	157	0,119	0,030	154	0,37	0,09	155	4,18	1,01

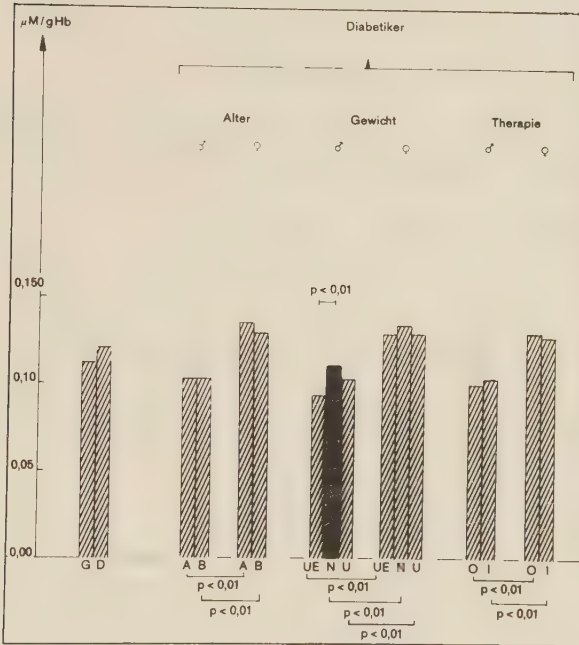


Abb. 6 NADP⁺ Vergleich zwischen Gesunden und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifest diabetischen Männer und Frauen nach Alter, Gewicht und Therapie.

deutlich höheren Werte als die Männer in den entsprechenden Gewichtsklassen. Außerdem zeigen die normalgewichtigen Männer signifikant höhere Werte als die übergewichtigen.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Keine signifikanten Unterschiede.

6D, 2.3 der Therapie (Abb. 6):

Bei dieser Einteilung liegen die Werte der Frauen ebenfalls eindeutig über denen der Männer.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Es lassen sich keine Differenzen zeigen.

Bezugssystem Erythrozytenzahl (10^{11})

Es treten dieselben Unterschiede auf wie im Bezugssystem g Hb.

Bezugssystem Hämatokrit

Es fällt auf, daß bei der Zusammenfassung der Männer und Frauen zu einer Gruppe beim Vergleich der Gesunden mit den Diabetikern hier eine deutliche Differenz auftritt, wobei die Diabetiker höhere Werte zeigen (Abb. 6 S. 35). In den übrigen Vergleichen finden sich dieselben Unterschiede wie bereits oben beschrieben.

7D) N A D / N A D P

Bezugssystem g Hb (Abb. 7)

Es werden folgende Gruppen miteinander verglichen:

NAD NADP						
	n	$\bar{x}$	s			
Gesunde	48	1,50	0,21			
Latente	39	1,66	0,34			
Diabetiker	148	1,57	0,49			

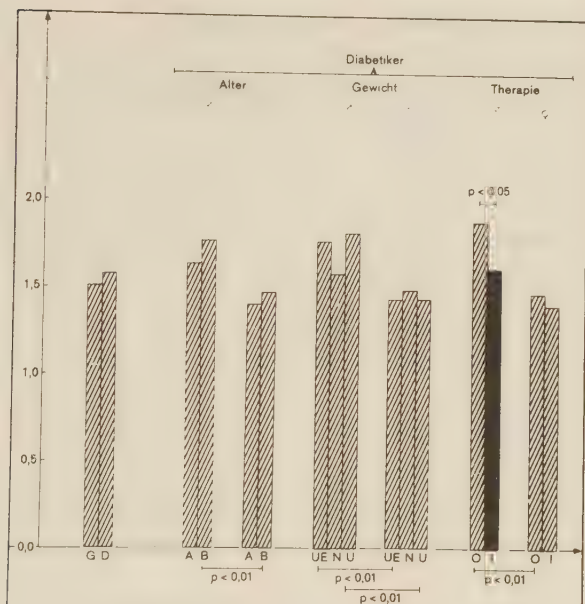


Abb. 7 NAD/NADP Vergleich zwischen Gesunden und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifest diabetischen Männer und Frauen nach Alter, Gewicht und Therapie.

7D, 1 Gesunde gegen Diabetiker (Tab. 2):

Die diabetischen Männer haben signifikant höhere Werte als die gesunden Männer und die diabetischen Männer haben höhere Werte als die diabetischen Frauen.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 7):

Es sind keine signifikanten Differenzen vorhanden.

7D, 2 Diabetiker unter Berücksichtigung des Geschlechts
in der Einteilung nach

7D, 2. 1 dem Alter (Abb. 7):

Die Frauen besitzen die jeweils niedrigeren Werte. Die älteren Frauen haben sogar deutlich niedrigere Werte als die gleichaltrigen Männer.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Die auftretenden Unterschiede lassen sich statistisch nicht sichern.

7D, 2. 2 dem Gewicht (Abb. 7):

Auch bei dieser Einteilung haben die Frauen die niedrigeren Werte, wobei zwischen den über- und untergewichtigen Männern und Frauen jeweils eindeutige Differenzen bestehen.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Keine statistisch festzulegenden Unterschiede.

7D, 2. 3 der Therapie (Abb. 7):

Die Frauen zeigen auch an dieser Stelle niedrigere Werte als die Männer. Die mit oralen Antidiabetika behandelten Patientinnen haben signifikant niedrigere Werte als die Männer der gleichen Gruppe. Ebenfalls besitzen die mit oralen Antidiabetika behandelten Männer deutlich höhere Werte als die mit Insulin behandelten.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Es treten keine signifikanten Unterschiede auf.

8D) B T S

Bezugssystem mg/100 ml Blut (Abb. 8)

Folgende Vergleiche werden angestellt:

8D, 1 Gesunde gegen Diabetiker (Tab. 2):

Es lassen sich keine signifikanten Differenzen errechnen.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 8):

Auch hier treten keine statistisch unterschiedlichen Werte auf.

8D, 2 Diabetiker unter Berücksichtigung des Geschlechts
in der Einteilung nach

8D, 2.1 dem Alter (Abb. 8):

Allein die älteren Männer zeigen deutlich höhere Werte als die jüngeren.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Hierbei zeigen ebenfalls die älteren Diabetiker statistisch zu berechnende höhere Werte als die jüngeren Diabetiker.

8D, 2.2 dem Gewicht (Abb. 8):

8D, 2.3 der Therapie (Abb. 8):

Bei beiden Vergleichen, auch bei der Zusammenfassung von Männern und Frauen zu einer Gruppe, werden keine signifikanten Differenzen errechnet.

Brenztraubensäure	mg 100 ml						
	n	$\bar{x}$	s				
Gesunde	46	0.832	0.178				
Latente	40	0.764	0.186				
Diabetiker	160	0.822	0.207				

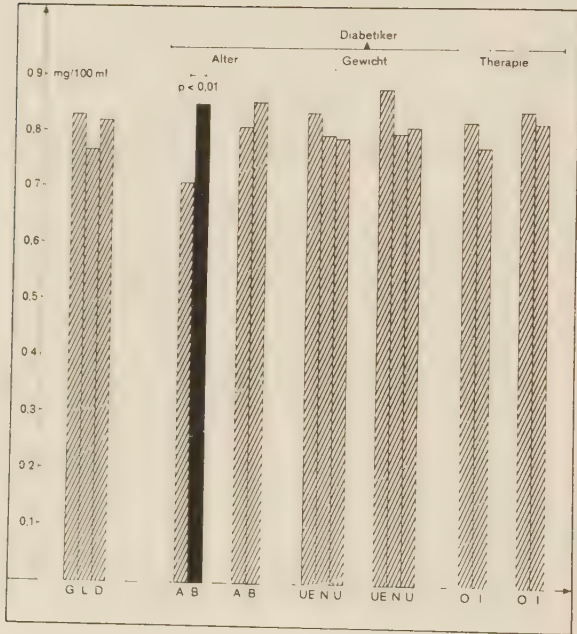


Abb. 8 BTS Vergleich zwischen Gesunden und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifest diabetischen Männer und Frauen nach Alter, Gewicht und Therapie.

9D) G - 6 - P

Bezugssystem g Hb (Abb. 9)

Es werden folgende Vergleiche vorgenommen:

9D, 1 Gesunde gegen Diabetiker (Tab. 2):

Die gesunden Frauen zeigen wesentlich niedrigere Werte als die diabetischen Frauen und die diabetischen Männer deutlich niedrigere als die diabetischen Frauen.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 9):

Hierbei fällt auf, daß die Diabetiker wesentlich höhere Werte aufweisen als die Gesunden.

9D, 2 Diabetiker unter Berücksichtigung des Geschlechts
in der Einteilung nach

9D, 2.1 dem Alter (Abb. 9):

In beiden Altersgruppen haben die Frauen statistisch zu sichernde höhere Werte als die Männer der entsprechenden Altersgruppen.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Es lassen sich keine wesentlichen Unterschiede zeigen.

9D, 2.2 dem Gewicht (Abb. 9):

Auch bei dieser Einteilung zeigen die Frauen bedeutend höhere Werte als die Männer, beim Vergleich der über- und normalgewichtigen Männer und Frauen miteinander lassen sich sogar signifikante Unterschiede feststellen.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Statistisch bedeutsame Differenzen lassen sich nicht zeigen.

G-6-P	$\mu\text{M/gHb}$			$\mu\text{M}/10^{11}\text{Ery}$			$\mu\text{M}/100\% \text{HK}$		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Gesunde	46	0,118	0,014	49	0,35	0,04	46	4,09	0,63
Latente							40	4,38	0,83
Diabetiker	155	0,142	0,065	152	0,42	0,12	152	4,73	1,46

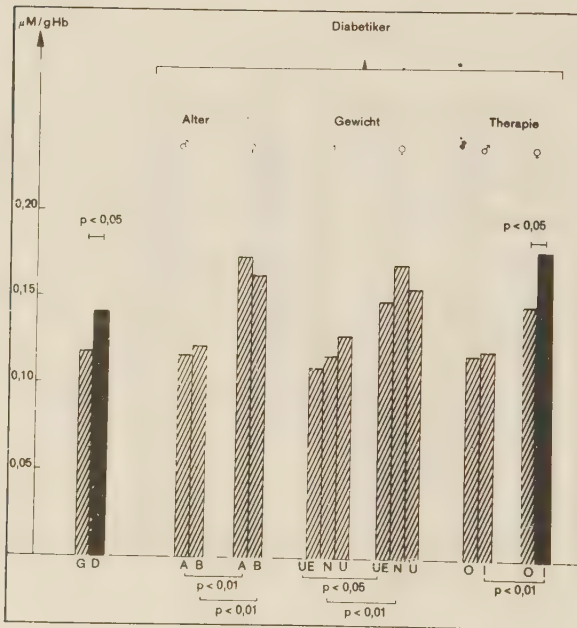


Abb. 9 G-6-P Vergleich zwischen Gesunden und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifest diabetischen Männer und Frauen nach Alter, Gewicht und Therapie.

9D, 2.3 der Therapie (Abb. 9):

Hier haben die Frauen ebenfalls wesentlich höhere Werte als die Männer. Die mit Insulin behandelten Frauen zeigen eindeutig höhere Werte gegenüber den mit Insulin behandelten Männern. Außerdem haben die mit Insulin behandelten Patientinnen höhere Werte als die mit oralen Antidiabetika behandelten, was sich statistisch belegen läßt.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Es lassen sich keine eindeutigen Differenzen nachweisen.

Sämtliche Aussagen in diesem Bezugssystem sind nicht aussagekräftig, weil der Bartlett-Test eine zu große Inhomogenität der Varianzen erkennen läßt.

Bezugssystem Erythrozytenzahl (10^{11})

Es zeigen sich hier die gleichen signifikanten Unterschiede wie im Bezugssystem g Hb. Nur fallen die statistisch eindeutigen Differenzen zwischen den normalgewichtigen Männern und Frauen und zwischen den mit oralen Antidiabetika und Insulin behandelten Frauen weg. Dafür zeigt sich ein statistisch wahrnehmbarer Unterschied zwischen den mit oralen Antidiabetika behandelten Männern und Frauen.

Der Bartlett-Test zeigt in diesem Bezugssystem nur eine zu große Inhomogenität der Varianzen beim Vergleich der Gesunden mit den Diabetikern und bei der Einteilung der Diabetiker in die zwei Therapie-klassen. Bei der Einteilung nach dem Alter und dem Gewicht sind die Ergebnisse aussagekräftig.

Bezugssystem Hämatokrit

Hier treten die gleichen Verhältnisse auf wie im Bezugssystem g Hb. Außerdem kommt ein signifikanter Unterschied zwischen den untergewichtigen Männern und Frauen hinzu, während beim Vergleich der mit Insulin behandelten Männer mit den entsprechenden Frauen kein statistisch zu belegender Unterschied mehr auftritt.

Der Bartlett-Test läßt auch hier für sämtliche Vergleiche keine eindeutigen Aussagen zu.

10D) F - 6 - P

Bezugssystem g Hb (Abb. 10)

Die folgenden Vergleiche werden ausgeführt:

10D, 1 Gesunde gegen Diabetiker (Tab. 2):

Es lassen sich signifikante Differenzen zwischen den gesunden Männern und Frauen, den gesunden und diabetischen Männern, den gesunden und diabetischen Frauen und den diabetischen Männern und Frauen feststellen.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 10):

Die Diabetiker haben wesentlich höhere Werte als die Gesunden.

10D, 2 Diabetiker unter Berücksichtigung des Geschlechts in der Einteilung nach

F-6-P	$\mu\text{M/gHb}$			$\mu\text{M}/10^{11}\text{Ery}$			$\mu\text{M}/100\% \text{HK}$		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Gesunde	46	0,0557	0,0082	46	0,167	0,025	44	1,99	0,39
Latente							40	2,30	0,43
Diabetiker	155	0,0742	0,0032	155	0,232	0,097	155	2,59	0,99

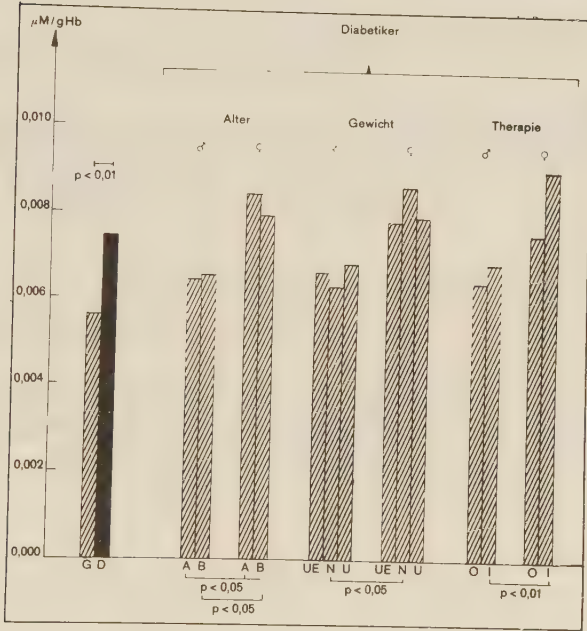


Abb. 10 F-6-P Vergleich zwischen Gesunden und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifest diabetischen Männer und Frauen nach Alter, Gewicht und Therapie.

10D, 2.1 dem Alter (Abb. 10):

Die Frauen haben in beiden Altersklassen bedeutend höhere Werte als die Männer.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

10D, 2.2 dem Gewicht (Abb. 10):

Auch hier besitzen die Frauen wesentlich höhere Werte als die Männer, aber ein eindeutiger Unterschied läßt sich nur zwischen den normalgewichtigen Männern und Frauen feststellen.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Es sind keine eindeutigen Differenzen vorhanden.

10D, 2.3 der Therapie (Abb. 10):

Die Frauen zeigen auch in dieser Einteilung beträchtlich höhere Werte als die Männer. Zwischen den mit Insulin behandelten Männern und Frauen bestehen signifikante Unterschiede.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Keine statistisch zu sichernde Unterschiede sind vorhanden.

Bezugssystem Erythrozytenzahl (10^{11})

Hier bestehen nur signifikante Unterschiede zwischen den gesunden und diabetischen Frauen, den diabetischen Männern und Frauen, den Gesunden und Diabetikern, wenn Männer und Frauen zu einer Gruppe zusammengefaßt werden, den jüngeren Männern und Frauen und den mit Insulin behandelten Männern und Frauen. Alle übrigen Vergleiche lassen keine statistisch eindeutigen Differenzen erkennen.

Bezugssystem Hämatokrit

Statistisch zu belegende Unterschiede treten hier nur noch zwischen den gesunden und diabetischen Frauen, den diabetischen Männern und Frauen und den Gesunden und Diabetikern auf, wenn Männer und Frauen zu einer Gruppe zusammengefaßt werden.

Alle drei Bezugssysteme lassen allerdings wegen des Bartlett-Tests keine eindeutigen Aussagen zu.

C) Adenin- und Pyridinnukleotide, BTS und Hexosephosphate bei den latenten Diabetikern

Sämtliche Ergebnisse bei den latenten Diabetikern werden verglichen mit den Ergebnissen bei den Gesunden und den manifesten Diabetikern. Alle Werte werden im Bezugssystem Hämatokrit angegeben.

1L) A T P

$\mu\text{M}/100\ \% \text{ HK}$	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	n					
n	25	24	19	20	69	84
$\bar{x}$	124	130	128	133	131	137
s	27, 2	24, 2	24, 5	19, 1	23, 8	19, 8

Tab. 3 (Vergleiche dazu Abb. 1 S. 24)

Die latenten Diabetiker liegen mit ihren Werten zwischen denen der Gesunden und denen der manifesten Diabetiker, ohne daß ein signifikanter Unterschied sichtbar wird.

2L) A D P

$\mu\text{M}/100\ \% \text{ HK}$	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	n					
n	24	23	19	20	68	77
$\bar{x}$	15,3	16,9	17,1	17,3	15,8	15,2
s	2,17	3,34	2,73	2,98	3,12	3,20

Tab. 4 (vergleiche dazu Abb. 2 S. 26)

Die latenten Diabetiker haben die höchsten Werte von allen. Die latent diabetischen Frauen besitzen gegenüber den manifest diabetischen signifikant höhere Werte. Zusammengefaßt zu einer Gruppe weisen die latenten Diabetiker signifikant höhere Werte auf als die manifesten Diabetiker.

3L) A M P

$\mu\text{M}/100\ \% \text{ HK}$	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	n					
n	25	23	20	19	69	71
$\bar{x}$	6,09	7,32	5,94	6,03	5,87	6,28
s	1,38	0,95	1,34	0,83	1,28	1,41

Tab. 5 (vergleiche dazu Abb. 3 S. 28)

Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen den gesunden und den

latent diabetischen Frauen und den gesunden und latent diabetischen Männern. Werden Männer und Frauen zu einer Gruppe zusammengefaßt, so zeigen die latenten Diabetiker die niedrigsten Werte. Es besteht zwischen den Gesunden und den latenten Diabetikern ein hochsignifikanter Unterschied.

4L) A T P + A D P + A M P

$\mu\text{M}/100\ \% \text{ HK}$	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
n	25	23	19	20	68	71
$\bar{x}$	146	154	151	156	153	159
s	28,4	25,1	25,3	20,9	25,0	20,6

Tab. 6 (vergleiche dazu Abb. 4 S. 31)

Die latenten Diabetiker liegen mit ihren Werten zwischen den Gesunden und den manifesten Diabetikern, ohne daß signifikante Unterschiede auftreten.

5L) N A D⁺

$\mu\text{M}/100\ \% \text{ HK}$	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
n	26	23	20	20	67	78
$\bar{x}$	6,09	5,78	6,11	6,31	5,91	6,28
s	0,80	0,98	1,25	1,56	1,39	1,46

Tab. 7 (vergleiche dazu Abb. 5 S. 33)

Die latenten Diabetiker liegen mit ihren Werten am höchsten, ohne jedoch eindeutige Differenzen zu zeigen.

6L) N A D P⁺

$\mu\text{M}/100\ \% \text{ HK}$	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	n					
n	23	20	20	20	69	86
$\bar{x}$	3,95	3,76	3,68	3,78	3,64	4,62
s	0,47	0,46	0,61	0,82	0,70	1,02

Tab. 8 (vergleiche dazu Abb. 6 S. 35)

Es besteht zwischen den latent diabetischen und den manifest diabetischen Frauen eine signifikante Differenz. Werden Männer und Frauen zu einer Gruppe zusammengefaßt, so zeigen die latenten Diabetiker die niedrigsten Werte und deutlich signifikant niedrigere Werte als die manifesten Diabetiker.

7L) N A D / N A D P

$\mu\text{M}/100\ \% \text{ HK}$	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	n					
n	25	23	19	20	69	79
$\bar{x}$	1,49	1,51	1,62	1,71	1,71	1,44
s	0,20	0,23	0,31	0,37	0,58	0,35

Tab. 9 (vergleiche dazu Abb. 7 S. 37)

Die latent diabetischen Frauen haben signifikant höhere Werte als die manifest diabetischen Frauen. Insgesamt liegen die latenten Diabetiker am höchsten, ohne gegenüber den Gesunden und den manifesten Diabetikern signifikant unterschiedlich zu werden.

8) B T S

mg/100 ml	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
n	23	23	20	20	72	88
$\bar{x}$	0,846	0,818	0,787	0,741	0,802	0,838
s	0,187	0,171	0,178	0,194	0,198	0,215

Tab. 10 (vergleiche dazu Abb. 8 S. 40)

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Vergleichsgruppen.

9L) G - 6 - P

μ M/100 % HK	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
n	23	23	20	20	70	82
$\bar{x}$	3,92	4,26	4,19	4,53	4,27	5,12
s	0,40	0,77	0,71	0,92	1,04	1,67

Tab. 11 (vergleiche dazu Abb. 9 S. 42)

Auch hier bestehen zu den Gesunden und den manifesten Diabetikern keine signifikanten Unterschiede. Die latenten Diabetiker liegen mit ihren Werten zwischen den beiden Gruppen.

10L) F - 6 - P

$\mu\text{M}/100\ \% \text{ HK}$	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
n	23	21	20	20	70	85
$\bar{x}$	2,03	1,95	2,30	2,30	2,39	2,75
s	0,14	0,42	0,46	0,41	0,71	1,15

Tab. 12 (vergleiche dazu Abb. 10 S. 45)

Die manifest diabetischen Frauen haben signifikant höhere Werte als die latent diabetischen Frauen. Insgesamt betrachtet liegen die latenten Diabetiker mit ihren Werten zwischen denen der Gesunden und denen der manifesten Diabetiker, ohne daß signifikante Unterschiede auftreten.

D) Triglyzeride und Freie Fettsäuren bei latenten und manifesten Diabetikern

1) Triglyzeride:

mg/100 ml	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
n	19	23	20	20	74	89
$\bar{x}$	179	170	259	228	198	282
s	39	29	108	44	96	118

Tab. 13

Folgende Vergleiche werden vorgenommen:

1, 1 Gesunde gegen manifeste Diabetiker (Tab. 13):

Es bestehen eindeutige Differenzen zwischen den gesunden und den diabetischen Frauen und zwischen den diabetischen Männern und Frauen.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 11):

Zwischen beiden Gruppen bestehen signifikante Unterschiede.

1, 2 Gesunde gegen latente Diabetiker (Tab. 13):

Signifikante Differenzen bestehen zwischen den gesunden und latent diabetischen Männern und zwischen den gesunden und latent diabetischen Frauen.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 11):

Auch zwischen diesen beiden Gruppen lassen sich hochsignifikante Differenzen zeigen.

1, 3 Latente gegen manifeste Diabetiker (Tab. 13):

Es bestehen statistisch zu sichernde Unterschiede zwischen latent und manifest diabetischen Männern und Frauen beider Gruppen.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 11):

Zwischen beiden Gruppen werden keine wesentlichen Differenzen sichtbar.

1, 4 Manifeste Diabetiker unter Berücksichtigung des Geschlechts in der Einteilung nach

1, 4.1 dem Alter (Abb. 11):

In beiden Altersgruppen haben die Frauen eindeutig höhere Werte als die Männer in den entsprechenden Altersgruppen.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Es sind keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

Triglyzeride	mg/100 ml						
	n	$\bar{x}$	s				
Gesunde	42	174	34				
Latente	40	243	83				
Diabetiker	163	244	116				

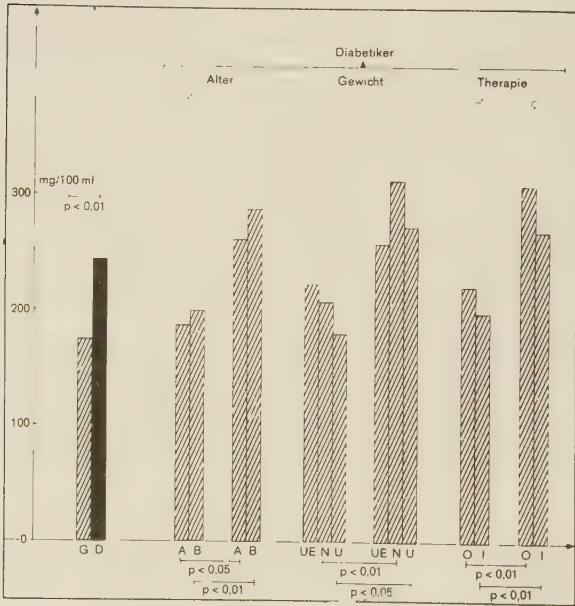


Abb. 11 Triglyzeride Vergleich zwischen Gesunden, latenten und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifesten Diabetiker nach Alter, Gewicht und Therapie.

1,4.2 dem Gewicht (Abb. 11):

Auch hier zeigen die Frauen wesentlich höhere Werte als die Männer. Nur zwischen den übergewichtigen Männern und Frauen lassen sich keine eindeutigen Differenzen nachweisen.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Die normalgewichtigen Diabetiker haben signifikant höhere Werte als die untergewichtigen.

1,4.3 der Therapie (Abb. 11):

Hier liegen die Werte der Frauen ebenfalls sehr viel über denen der Männer.

Männer und Frauen 1 Gruppe:

Die mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten haben statistisch eindeutig höhere Werte als die mit Insulin behandelten Patienten.

2) Freie Fettsäuren

$\mu\text{Äq/l}$	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	n	31	27	19	20	70
$\bar{x}$	504	491	593	592	608	542
s	187	169	316	238	302	255

Tab. 14

Es werden folgende Vergleiche ausgeführt:

2,1 Gesunde gegen manifeste Diabetiker (Tab. 14):

2,2 Gesunde gegen latente Diabetiker (Tab. 14):

2,3 Latente Diabetiker gegen manifeste Diabetiker (Tab. 14):

2,4 Manifeste Diabetiker unter Berücksichtigung des Ge-

Freie Fettsäuren	„Aq/l								
	n	$\bar{x}$	s						
Gesunde	58	498	178						
Latente	39	592	275						
Diabetiker	159	571	278						

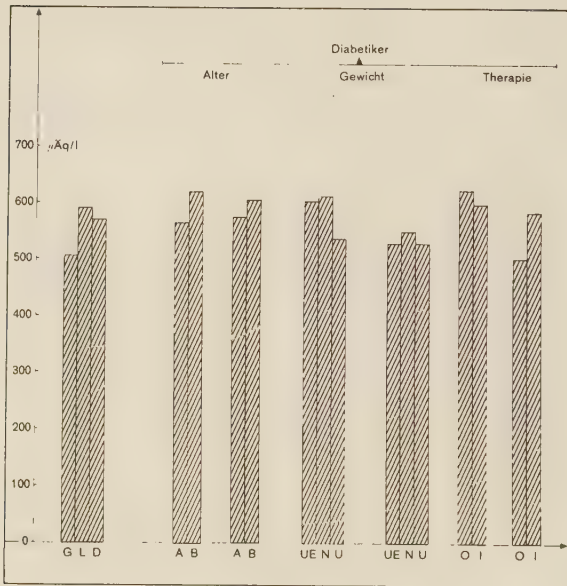


Abb. 12 Freie Fettsäuren Vergleich zwischen Gesunden, latenten und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifesten Diabetiker nach Alter, Gewicht und Therapie.

schlechts in der Einteilung nach

- 2, 4.1 dem Alter (Abb. 12):
- 2, 4.2 dem Gewicht (Abb. 12):
- 2, 4.3 der Therapie (Abb. 12):

Wie in allen diesen Vergleichen, wie auch bei der Zusammenfassung von Männern und Frauen zu einer Gruppe, sind keine signifikanten Differenzen feststellbar.

E) Blutzucker

mg/100 ml	Gesunde		Lat. Diab.		Man. Diab.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
n	30	27	20	20	73	86
$\bar{x}$	74	81	108	102	150	164
s	10	14	22	21	50	61

Tab. 15

Es werden folgende Vergleiche angestellt:

E1) Gesunde gegen manifeste Diabetiker (Tab. 15):

Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen den gesunden und manifest diabetischen Männern und Frauen

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 13):

Es bestehen deutlich signifikante Differenzen zwischen beiden Gruppen.

E2) Gesunde gegen latente Diabetiker (Tab. 15):

Es finden sich keine statistisch zu sichernden Unterschiede.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 13):

Blutzucker	mg/100 ml						
	n	$\bar{x}$	s				
Gesunde	40	77	12				
Latente	40	105	22				
Diabetiker	157	157	57				

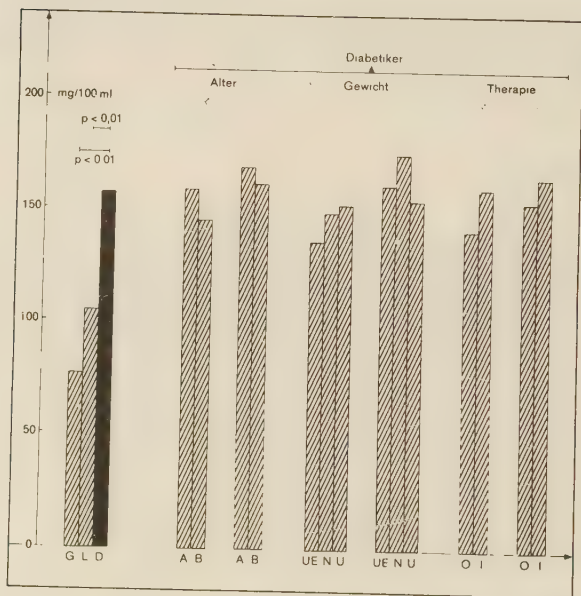


Abb. 13 Blutzucker Vergleich zwischen Gesunden, latenten und manifesten Diabetikern, Einteilung der manifesten Diabetiker nach Alter, Gewicht und Therapie.

Es sind keine Unterschiede vorhanden.

- E3) Latente Diabetiker gegen manifeste Diabetiker (Tab. 15):
Zwischen den Werten der latent und manifest diabetischen
Männer und Frauen bestehen sehr deutliche Differenzen.

Männer und Frauen 1 Gruppe (Abb. 13):

Die manifesten Diabetiker haben signifikant höhere Werte als
die latenten Diabetiker.

- E4) Manifeste Diabetiker unter Berücksichtigung des Geschlechts
in der Einteilung nach

E4, 1 dem Alter (Abb. 13):

E4, 2 dem Gewicht (Abb. 13):

E4, 3 der Therapie (Abb. 13):

In sämtlichen Vergleichen, auch bei der Zusammenfassung der
Männer und Frauen zu einer Gruppe, treten keine statistisch
zu sichernden Unterschiede auf.

F) Übersicht

1) In der Übersicht der Abb. 14 werden die Werte der Gesunden
für die Metabolite ATP, ADP, AMP, NAD^+ , NADP^+ , G-6-P und
F-6-P, wie sie in den Abb. 1, 2, 3, 5, 6, 9 und 10 für alle drei Bezugssysteme dargestellt werden, gleich 100 % gesetzt. Die Werte der
manifesten Diabetiker, ebenfalls in den drei Bezugssystemen errechnet, werden dazu in Prozent umgerechnet. Diese in Prozent errechneten Werte sind in die Abb. 14 eingesetzt worden. Dabei bedeutet die 1 unter der 1. Säule die berechneten Werte im Bezugssystem

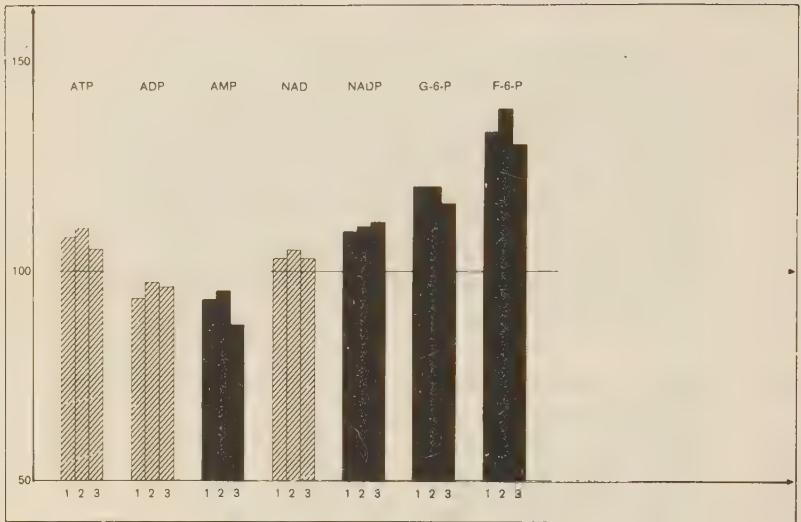


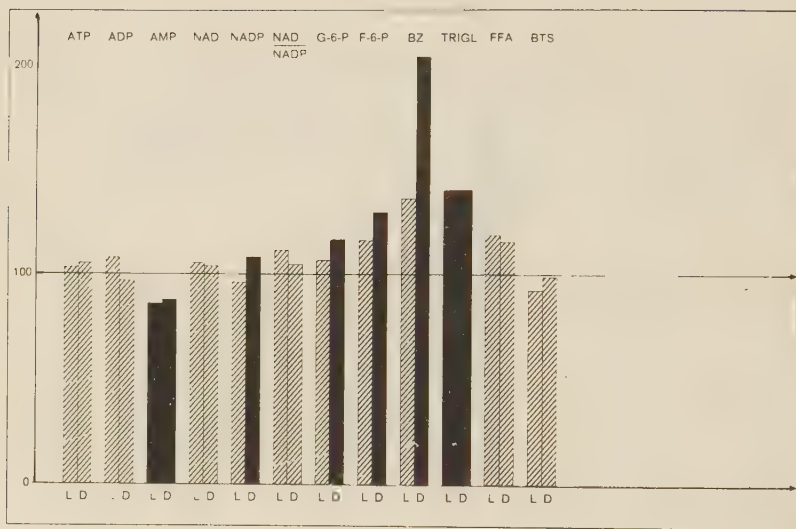
Abb. 14 (Erklärung siehe Text: Übersicht 1)

g Hb, die 2 unterhalb der 2. Säule die Werte im Bezugssystem Erythrozytenzahl (10^{11}) und die 3 unterhalb der 3. Säule die Werte im Bezugssystem Hämatokrit. Gleichzeitig sind die signifikanten Unterschiede gegenüber den Gesunden errechnet worden. Die signifikant veränderten Werte sind als schwarze Säulen dargestellt worden, während die übrigen schraffiert worden sind. Dabei hat sich gezeigt, daß die Werte von ATP, ADP und NAD^+ von den Gesunden nicht statistisch

zu sichern unterschiedlich sind, während es die Werte der Metabolite AMP, NADP^+ , G-6-P, F-6-P sind. Für alle 7 Metabolite reicht eines der Bezugssysteme aus, weil alle drei dieselben signifikanten Unterschiede gegenüber den Gesunden aufweisen, wenn auch die Absolutwerte geringfügig voneinander abweichen.

2) In der Abb. 15 werden die Werte der Gesunden, ATP, ADP, AMP, NAD^+ , NADP^+ , NAD/NADP , G-6-P und F-6-P errechnet im Bezugssystem Hämatokrit, Blutzucker, Triglyzeride und BTS errechnet in mg/100 ml und Freie Fettsäuren in $\mu\text{Äq/l}$, gleich 100 % gesetzt. Die Werte der latenten und manifesten Diabetiker werden dazu im entsprechenden Maßsystem in Prozent errechnet. Die gegenüber den Gesunden signifikant abweichenden Werte werden als schwarze Säulen gezeichnet.

Dabei ergibt sich, daß bei den Metaboliten NADP^+ , G-6-P, F-6-P und dem Blutzucker nur die manifesten Diabetiker signifikant unterschiedliche Werte aufweisen, daß jedoch bei dem Metabolit AMP und den Triglyzeriden sowohl die manifesten als auch die latenten Diabetiker abweichende Werte zeigen.



bb. 15

(Erklärung siehe Text: Übersicht 2)

IV) Diskussion

A) Adeninnukleotide:

In der Literatur werden die Meßwerte im Blut in den meisten Fällen in mg / 100 ml angegeben, d.h. es wird nicht berücksichtigt, daß diese Metabolite fast ausschließlich in den korpuskulären Bestandteilen des Blutes vorkommen. So haben JONES, ROBINSON (25) und WHITTAM (53) Werte angegeben, die sich aber nicht verwenden lassen. STAVE, CARA (49), BEUTLER, BALUDA (4), LODER, DE GRUCHY (30) und BURN (11) hingegen haben ihre Werte bereits in einem richtigen der vielen möglichen Maßsysteme angegeben. Auch ROTTINO, GEORGE, HOFFMANN, ALBAUM (43) und DENNEMANN (15) haben in ihren Arbeiten auf den Zusammenhang zwischen den Erythrozyten und den Adeninnukleotidwerten hingewiesen, haben aber bei der Angabe ihrer Werte noch keinen praktischen Gebrauch davon gemacht und die Werte wie bisher üblich in mg / 100 ml Blut angegeben. BISHOP, RANKINE, TALBOTT (6) haben eine Zwischenlösung gefunden, indem sie ihre Werte auf μ M/l Blut bezogen und sie gleichzeitig auf einen bestimmten Hämatokrit standardisierten.

Nach WERNER (52) haben Säuglinge und Neugeborene bis zur 4. Woche höhere Werte als im späteren Lebensalter. Da diese Angaben in mg / 100 ml gemacht wurden, sind sie ebenfalls nicht verwertbar. Das ist bedauerlich, da der Autor in dieser Arbeit bereits auf den Zusammenhang zwischen Erythrozytenzahl und ATP-Gehalt hingewiesen hat.

STAVE, CARA (49) fanden zwar ebenfalls höhere Werte für ATP bei Kindern, wenn die Werte in mg / 100 ml Blut ausgedrückt wurden, aber nicht mehr dann, wenn das Zellvolumen berücksichtigt wurde. Deshalb wurden die Werte in der Arbeit in μM / ml Erythrozyten angegeben und festgestellt, daß die ATP-Werte mit zunehmendem Alter nicht signifikant niedriger werden.

Für den gesunden Erwachsenen werden von verschiedenen Autoren unterschiedliche Werte angegeben. So liegen die von BEUTLER, BALUDA (4) mit ihrer Methode gefundenen Werte höher als die von mir mit der Boehringer-Methode ermittelten (siehe Abb. 1 S. 24), während die bei BURN (11) angegebenen Werte gut mit meinen übereinstimmen.

Bei Patienten mit kongenitaler hämolytischer Anämie konnte SCHAFER (45) weder einen quantitativen noch qualitativen Unterschied zu den Gesunden feststellen.

LODER, DE GRUCHY (30) haben bei kongenitalen hämolytischen Anämien, die nicht durch Sphärozyten bedingt waren, niedrigere Werte als der Norm entsprechend gefunden.

Ich konnte keine Literatur über Adennukleotide bei Diabetes mellitus finden.

In dieser Arbeit kann gezeigt werden, daß beim Vergleich der latenten und manifesten Diabetiker mit gesunden Versuchspersonen bei ATP und ADP zwar zahlenmäßig unterschiedliche Werte auftreten, daß sie aber in den statistischen Zufallsbereich fallen. Bei AMP dagegen liegen die Werte sowohl bei latenten als auch manifesten Diabetikern eindeutig niedriger als bei Gesunden.

B) Pyridinnukleotide:

Normalwerte im Blut wurden von LODER, DE GRUCHY (30) und BISHOP, RANKINE, TALBOTT (6) bestimmt. LODER, DE GRUCHY (30) setzen für NAD^+ $5,7 \mu\text{M} / 100 \text{ ml Erythrozyten}$ an. Dieser Wert stimmt mit dem hier ermittelten Wert von $6,09 \mu\text{M} / 100 \text{ ml Erythrozyten}$ gut überein. Ebenso besteht eine einigermaßen Übereinstimmung mit den von BISHOP, RANKINE, TALBOTT (6) bestimmten Werte für Männer mit $30 \mu\text{M} / 1 \text{ Blut}$ auf $47 \% \text{ Hämatokrit}$ bezogen (die von mir ermittelten Werte ergeben umgerechnet $27,6$) und für Frauen mit $32 \mu\text{M} / 1 \text{ Blut}$ auf $42 \% \text{ Hämatokrit}$ bezogen (hier wurden umgerechnet $23,7$ ermittelt).

Für NADP^+ liegen die von mir bestimmten Werte allerdings um rund 50% höher als die von BISHOP, RANKINE, TALBOTT (6) angegebenen Werte: Männer $11,6 \mu\text{M} / 1 \text{ Blut}$ bezogen auf $47 \% \text{ Hämatokrit}$ (mein Wert umgerechnet $18,3$); Frauen $11,2 \mu\text{M} / 1 \text{ Blut}$ bezogen auf $42 \% \text{ Hämatokrit}$ (mein Wert umgerechnet $15,6$).

Auch über die Pyridinnukleotide bei Diabetes mellitus sind bisher keine Arbeiten erschienen.

Die latenten und manifesten Diabetiker zeigen gegenüber den Gesunden bei NAD^+ höhere Werte; es lassen sich aber keine statistisch zu sichernde Signifikanzen feststellen. Bei NADP^+ liegen die Werte der latenten Diabetiker unwesentlich niedriger als die der Gesunden, während die manifesten Diabetiker signifikant höhere Werte zeigen als die Gesunden. Wird der Quotient NAD / NADP gebildet, so ergeben sich für beide Diabetikergruppen nur geringe höhere Werte gegenüber den Gesunden.

C) BTS:

Von vielen Autoren, so unter anderem von MARKEES (34) und (35), wurden die Normalwerte für BTS zwischen 0,6 und 1,0 mg / 100 ml liegend bestimmt. Diese Werte können in meiner Arbeit bestätigt werden. MARKEES (35) und LASCH (28) geben dann aber an, daß bei sehr vielen Krankheitszuständen die BTS-Werte über den Normalwert von 1,0 mg / 100 ml ansteigen und damit pathologisch werden. Der BTS-Wert ist demnach ein sehr empfindlicher Indikator für sehr viele pathologische Vorgänge im Körper. So konnten z. B. erheblich erhöhte Werte bei folgenden Krankheiten gefunden werden:

dekompensierte Azidose (32), urämisches, hepatisches Koma (1), Basedowsches Koma (31), schwere Hepatitis (31) und (28), Röntgenbestrahlungen, Operationen und Narkosen (36), viele Formen von Herzdekompensationen (13), (27) und (28), angeborene Herzfehler (41), Fieber (47), schwere Infekte bei Kindern (40), andere Infektionskrankheiten wie z. B. Diphtherie, Meningitis cerebrospinalis, Typhus abdominalis, Scharlach, Lungentuberkulose (28), Toxikosen bei Säuglingen (19), während der Schwangerschaft und bei Eklampsie (26), Hyperemesis gravidarum (28), azotämisches Erbrechen (40) und (28), verschiedene endokrine Erkrankungen (37), spastische Form der multiplen Sklerose (24), Leberzirrhose, akute, diffuse Glomerulonephritis, Zystopyelitis, chronische Nephritis (28).

Ebenfalls werden erhöhte BTS-Werte beim Diabetes mellitus gesehen. Besonders hoch fielen sie beim diabetischen Koma aus. Hier wurden

nach LASCH (28) Werte bis zu 4 mg / 100 ml gesehen. Gleichzeitig waren auch die Werte für Patienten im Präkoma und bei vollständiger Kompensation des Diabetes mellitus mit über 1,0 mg / 100 ml erhöht.

Diese Angaben können in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Bei den von mir ermittelten ETS-Werten liegen 4 der gesunden Männer (insgesamt 25) und 4 der gesunden Frauen (insgesamt 26) über 1,0 mg / 100 ml, von den latenten Diabetikern und Diabetikerinnen je 3 (insgesamt je 20). Bei den manifesten Diabetikern liegen 13 (insgesamt 73) über 1,0 mg / 100 ml, davon 3 über 1,5 mg / 100 ml. Alle 13 Patienten hatten keine Azetonurie. Dahingegen hatten 3 Patienten mit Azetonurie BTS-Werte unter 1,0 mg / 100 ml. Bei den Frauen zeigten von insgesamt 88 Patientinnen 20 höhere BTS-Werte, davon 2 über 1,5 mg / 100 ml. Eine der Frauen davon hatte gleichzeitig eine Azetonurie, während 3 weitere Frauen, die Azeton im Urin ausschieden, niedrigere Werte als 1,0 mg / 100 ml aufwiesen.

Werden nun sämtliche Werte der Männer und Frauen zu einer Gruppe zusammengefaßt, so ergeben sich die in der Abb. 8 S. 40 angegebenen Werte für die Gesunden, die latenten und manifesten Diabetiker, ohne daß signifikante Unterschiede sichtbar werden.

D) Hexosephosphate:

Die von BARTLETT (2) enzymatisch ermittelten Normalwerte für G-6-P = 0,25 μ M / ml Erythrozyten und für F-6-P = 0,08 μ M / ml Erythrozyten liegen gegenüber den von mir ermittelten Werten (G-6-P = 0,04 und F-6-P = 0,018) erheblich höher.

OEI (39) hat Hexosemonophosphate bei der Glykogenspeicherkrankheit Typ I untersucht und gefunden, daß die Werte bei dieser Krankheit sogar niedriger liegen als bei Gesunden.

Über diese Metabolite existieren keine Untersuchungen beim Diabetes mellitus.

In dieser Arbeit kann gezeigt werden, daß die Werte für G-6-P und F-6-P bei den manifesten Diabetikern signifikant über denen der Gesunden liegen.

Die latenten Diabetiker haben sowohl bei G-6-P als auch bei F-6-P höhere Werte als die Gesunden und niedrigere Werte als die manifesten Diabetiker. Somit liegen die latenten Diabetiker mit ihren Werten zwischen beiden Gruppen, ohne signifikante Unterschiede gegenüber der einen oder der anderen zu zeigen.

E) Triglyzeride:

Normalwerte wurden im Laufe der Zeit von sehr vielen Autoren angegeben, die meist mit verschiedenen Methoden ermittelt wurden.

So wurden z. B. folgende Werte publiziert:

MICHAELS (38) 95 (59 - 136)

Methode: (38)

VAN HANDEL, ZILVERSMIT (50) 79 (28 - 130)

Methode: (50)

CARLSON, WADSTRÖM (12)

20 - 35 Jahre 77 (21 - 135)

35 - 55 Jahre 177 (108.- 255)

Methode: modifizierter (50)

FELDMANN, BENKEL, NAYAK (18)

17 - 90 Jahre 86 (3 - 170)

Methode: modifizierter (50)

BEVERIDGE, JAGANNATHAN, CONNELL (5)

137 (37 - 237)

Methode: modifizierter (50)

BUCKLEY, CUTLER, LITTLE (10)

Männer 129

Frauen 105

Methode: (10)

HOLLISTER, WRIGHT (20)

151

Methode: (50)

BRAUNSTEINER (8)

Männer 82 - 109

Frauen 73 - 100

Methode: (12)

Meine Werte, die mit einer enzymatischen Methode ermittelt wurden, liegen über den hier angegebenen Werten (174 ± 34 mg / 100 ml, siehe Abb. 11 S. 54).

Die von BRAUNSTEINER (8) und BUCKLEY, CUTLER, LITTLE (10) gemachten Erfahrungen, daß bei den Gesunden die Werte der Frauen niedriger sind als die der Männer, kann ich in dieser Arbeit bestätigen (siehe Abb. 13 S. 52). BRAUNSTEINER (8) hat ebenfalls festgestellt, daß keine Korrelation zwischen Lebensalter und Triglyzerid

werten besteht. Signifikant höhere Werte weisen die Männer zwischen dem 3., 4. und 5. Dezenium gegenüber den Frauen auf und es besteht eine gute Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Höhe der Triglyzeridwerte. Dieselben Gewichtskorrelationen konnten von RIFKIND, BEGG (42) und WAXLER, CRAIG (51) bei einer Gegenüberstellung von normalgewichtigen und übergewichtigen Frauen und latent diabetischen Frauen zeigen, daß die übergewichtigen höhere Werte besitzen als die normalgewichtigen und daß die latenten Diabetikerinnen sogar höhere Werte aufweisen als die übergewichtigen Frauen ohne latent diabetische Belastung

Jahre	Normale	Dicke ohne Diabetes	Lat. Diabetikerinnen
20-29	66 $\pm$ 21	145 $\pm$ 58	167 $\pm$ 61
30-39	75 $\pm$ 38	126 $\pm$ 53	192
40-49	86 $\pm$ 37	109 $\pm$ 42	147 $\pm$ 45
50-59	93 $\pm$ 32	97 $\pm$ 53	167 $\pm$ 102
60-69	101 $\pm$ 38	125 $\pm$ 48	161 $\pm$ 42
70	91 $\pm$ 24	98 $\pm$ 46	156 $\pm$ 38

nur 1 Person

Daß die latenten Diabetiker signifikant höhere Werte besitzen als die Gesunden geht auch aus der Tab. 13 S. 52 hervor, somit können die von den anderen Autoren gemachten Angaben bestätigt werden.

Bei den manifesten Diabetikern konnte BRAUNSTEINER (9) keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen feststellen. Wie die Abb. 11 S. 54 zeigt, können sowohl für die Einteilung der Diabetiker nach dem

Alter, dem Körpergewicht und der Therapieform statistisch zu sichernde Unterschiede ermittelt werden.

In der Gruppe II nach BRAUNSTEINER (Insulinbehandelte Diabetiker ohne Ketonurie) lagen bei ihm die Triglyzeridwerte um 60 % höher als bei den Gesunden, bei mir nur um 25 %, in der Gruppe III (Tolbutamidbehandelte Diabetiker ohne Ketonurie) um 52 %, bei mir um 60 %.

Während die gute positive Korrelation zwischen dem Körpergewicht und den Triglyzeridwerten bei BRAUNSTEINER (9) vorhanden ist, kann in meiner Arbeit diese gute Korrelation nur für die Männer angeführt werden, während bei den Frauen die normalgewichtigen Diabetikerinnen die höchsten Werte aufweisen.

Den Einfluß von Insulin auf den Triglyzeridspiegel untersuchten JONES, ARKY (23), die feststellten, daß nach einer einmaligen Injektion von Insulin keine Senkung der Werte zu verfolgen war, daß aber bei einer Infusion von Insulin über eine längere Zeit eine Senkung der Werte eintrat. Ebenso zeigten SCHLIERF, KINSELL (46) einen Insulineffekt bei Hypertriglyzeridämie. Auch hier wurden die Werte gesenkt. Auffallend ist auch, daß die Werte der mit Insulin behandelten Patienten, sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen (siehe Abb. 11 S. 54) niedrigere Werte aufweisen als die mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetiker.

F) Freie Fettsäuren:

Hier liegen die Werte der von anderen Autoren veröffentlichten Angaben sehr dicht beieinander, so z. B. bei

HOLLISTER, WRIGHT (20) 408 $\mu\text{M} / \text{l}$

JAHNKE, GRIES, WALLEN-

FELS, SCHULTE (22) 449 $\pm$ $\mu\text{M} / \text{l}$

BLOOM, AZAR, CLARK (7)

Männer	624 $\pm$ 121	} $\mu\text{Äq} / \text{l}$
Frauen	614 $\pm$ 53	

BRAUNSTEINER (8)

Männer	511 - 703	} $\mu\text{Äq} / \text{l}$
Frauen	554 - 752	

Auch mein Wert mit 498 $\mu\text{Äq} / \text{l}$ paßt gut in die Werte der anderen Autoren hinein.

Allerdings bestehen bei der Bestimmung der Freien Fettsäuren gewisse Schwierigkeiten, da bereits längeres Hungern, leichte körperliche Arbeit und auch Änderungen der Körperlage zu einem Anstieg der Werte im Blut führen können. Siehe dazu (7) und (22).

BRAUNSTEINER (8) fand für die Freien Fettsäuren keine Korrelation zwischen ihnen und dem Alter, Geschlecht und relativen Körpergewicht.

Bei den latenten Diabetikern fand ich zwar eine Erhöhung der Werte, doch konnten keine signifikanten Unterschiede errechnet werden.

BRAUNSTEINER (9) fand bei den manifesten Diabetikern seiner Gruppe II (Insulinbehandelte Diabetiker ohne Ketonurie) eine signifikante Er-

höhung der Werte um 24 %. In der eigenen Untersuchungsreihe lagen die Werte um 19 % höher, doch ließ sich diese Differenz nicht statistisch sichern. Bei BRAUNSTEINERs Gruppe III (Tolbutamidbehandelte Diabetiker ohne Ketonurie) traten keine statistisch belegten Differenzen auf, ebenso konnte ich mit 9 % Erhöhung keine signifikanten Unterschiede feststellen. Auch zwischen dem Gewicht und den Freien Fettsäuren war keine Korrelation zu erheben.

DAVIDSON, KAYE (14) konnten bei ihren Untersuchungen bei juvenilen Diabetikern keine statistisch beweisbaren Unterschiede zu gesunden Jugendlichen erheben.

JONES, ARKY (23) und SCHLIERF, KINSELL (46) konnten einen senkenden Effekt des Insulins auf die Freien Fettsäuren feststellen.

G) Allgemeine Diskussion:

In dieser Arbeit werden den bisher bekannten blutchemischen Werten latenter und manifester Diabetiker neue hinzugefügt und ihre Normalbereiche festgelegt.

Die energiereichen Phosphatverbindungen ATP, ADP und AMP zeigen folgendes Verhalten:

Die Werte von ATP und ADP der latenten und manifesten Diabetiker unterscheiden sich im Vergleich mit den Gesunden nur graduell, nicht jedoch signifikant. Die AMP-Werte beider Diabetikergruppen sind dagegen signifikant niedriger als die der Gesunden. Auf welche Weise diese eindeutig niedrigeren Werte gegenüber den Gesunden zustande kommen, kann nicht erklärt werden.

Auch bei NAD^+ sind kaum Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen gegenüber der Norm zu finden. Einzig bei NADP^+ zeigen die manifesten Diabetiker gegenüber den Gesunden signifikant höhere Werte. Da NADP^+ vor allem bei der Fett- und Cholesterinsynthese aus $\text{NADPH} + \text{H}^+$ entsteht und bei Diabetikern deutlich erhöhte Lipidwerte im Serum festzustellen sind, könnte hier ein Zusammenhang mit dem pathologischen Lipidstoffwechsel bei Diabetikern bestehen. Ebenfalls interessant ist der Quotient NAD / NADP , der für beide Diabetikergruppen erhöhte Werte gegenüber der Norm zeigt, ohne eindeutige Unterschiede sichtbar werden zu lassen.

Bei den Kohlenhydratstoffwechselprodukten G-6-P und F-6-P liegen die Werte der latenten Diabetiker höher als die der Gesunden, die Werte der manifesten Diabetiker sind sogar signifikant erhöht. Denselben Vorgang sieht man bei den Blutzuckerwerten. Man findet also ansteigende Werte von den Gesunden über die latenten zu den manifesten Diabetikern. Somit wäre es interessant, später einmal zu prüfen, ob sich die Nüchternwerte der latenten und manifesten Diabetiker gegenüber den Werten unter einer Glukosebelastung noch deutlicher verändern. Dabei wäre besonders zu prüfen, ob durch die Einbeziehung dieser Untersuchungen eine Sicherung der Diagnose "Latenter Diabetes" bei zweifelhaften Blutzuckerbefunden im Gefolge der Glukosetoleranzprobe möglich ist.

V) Zusammenfassung

Es werden in dieser Arbeit Adenin- (ATP, ADP, AMP) und Pyridin-nukleotide (NAD^+ , NADP^+), Zwischenprodukte des Kohlenhydrat-stoffwechsels (G-6-P, F-6-P, BTS, BZ) und Metabolite des Fett-stoffwechsels (Triglyzeride, Freie Fettsäuren) im Blut von 51 gesunden Versuchspersonen, 40 latenten und 161 manifesten Diabetikern bestimmt. Sie werden nach Männern und Frauen aufgeteilt, die manifesten Diabetiker zusätzlich in 2 Alters-, 3 Gewichts- und 2 Therapieklassen. Die Werte der Adenin- und Pyridinnukleotide, G-6-P und F-6-P werden auf die Maßsysteme Gramm Hb, Erythrozytenzahl (10^{11}) und den Hämatokrit bezogen, da diese Substrate nur in den korpuskulären Bestandteilen des Blutes vorkommen. Es zeigt sich, daß diese 3 Bezugssysteme gleichwertig nebeneinander zu gebrauchen sind.

Es wurde gefunden und graphisch dargestellt, daß bei den Metaboliten NAD^+ , G-6-P, F-6-P und BZ allein ein signifikanter Unterschied gegenüber den Gesunden besteht. Die latenten Diabetiker lassen noch nicht derartig große Differenzen erkennen. Dagegen treten bei AMP und den Triglyzeriden bereits in beiden Diabetikergruppen statistisch zu sichernde Unterschiede auf.

Die Adenin- und Pyridinnukleotide sowie die Hexosemonophosphate wurden erstmals bei latenten und manifesten Diabetikern untersucht, teilweise auch erstmals für Gesunde, so daß Normalwerte aufgestellt werden konnten.

Die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse werden mit denen in der Literatur veröffentlichten verglichen.

Literaturverzeichnis

- (1) Amantuzio, D.S. , Nesbitt, S. : J. Clin. Invest. 29 (1950) 1486
- (2) Bartlett, G.R. : J. biol. Chem. 234 (1959) 449
- (3) Bauer, F.C. jr. , Hirsh, E.F. : Arch. Biochem. 20 (1949) 242
- (4) Beutler, E. , Baluda, M.C. : Blood 23 (1964) 688
- (5) Beveridge, J.M.R. , Jagannathan, S.N. , Connell, W.F. :
Canad. J. Biochem. 42 (1964) 999
- (6) Bishop, C. , Rankine, D.M. , Talbott, J.H. :
J. biol. Chem. 234 (1959) 1233
- (7) Bloom, W.L. , Azar, G. , Clark, J.E. :
Metabolism 15 (1966) 401
- (8) Braunsteiner, H. , Sailer, S. , Sandhofer, F. , Di Pauli, R. ,
Gabl, F. , Jung, A. :
Wien. Klin. Wschr. 77 (1965) 859
- (9) Braunsteiner, H. , Sailer, S. , Sandhofer, F. :
Klin. Wschr. 44 (1966) 116
- (10) Buckley, G.C. , Cutler, J.M. , Little, J.A. :
Canad. med. Assoc. J. 94 (1966) 886
- (11) Burn, G.P. : Biochimica et Biophysica Acta 59 (1962) 347
- (12) Carlson, L.A. , Wadström, L.B. : Clin. Chem. Acta
4 (1959) 197
- (13) Dalla Torre, L. , Tecce, G. , Baldantoni, A. :
Quad. nut. 11 (1950) 1
- (14) Davidson, M.H. , Kaye, R. : J. pediatr. 66 (1965) 313
- (15) Dennemann, H. : Zeitschrift für die gesamte experimentelle
Medizin 134 (1961) 335
- (16) Dole, V.P. : J. Clin. Invest. 35 (1956) 150
- (17) Eggstein, Kreutz: Klin. Wschr. 44 (1966) 262

- (18) Feldmann, E.B. , Benkel, F. , Nayak, R.V. :
J. Lab. Clin. Med. 62 (1963) 437
- (19) Grenaud, M. , Thrésonnier, J. : Gaz. méd. France
58 (1951) 583
- (20) Hollister, L.E. , Wright, A. : J. Atheroscler. Res.
5 (1956) 445
- (21) Jagannathan, S.N. : Canad. J. Biochem 42 (1964) 566
- (22) Jahnke, K. , Gries, F.A. , Wallenfels, H. , Schulte, H. :
Klin. Wschr. 42 (1964) 1016
- (23) Jones, D.P. , Arky, R.A. : Metabolism 14 (1965) 1287
- (24) Jones, H.H. , Jones, H.H. jr. , Bunch, L.D. :
Ann. Int. Med. 33 (1950) 831
- (25) Jones, N.C.H. , Robinson, M.A. : J. Clin. Path. 10 (1957) 191
- (26) Käser, O. , Markees, S. : Gynaecologia 128 (1949) 440
- (27) Katsuji Kato, Pei-Kuang Li, : Amer. J. Dis. Child.
61 (1941) 1222
- (28) Lasch, F. : Dtsch. Med. Wschr. 78 (1953) 975
- (29) Laudahn, G. , Mallach, H.J. : Klin. Wschr. 42 (1964) 693
- (30) Loder, P.B. , De Gruchy G.C. : Brit. J. Haemat. 11 (1965) 21
- (31) Marche, J. , Marnay, E. : C.r. Soc. Biol. 140 (1946) 785
- (32) Markees, S. : Sem. Hôp., Paris 26 (1950) 3479
- (33) Markees, S. : Dtsch. med. Wschr. 78 (1953) 971
- (34) Markees, S. : Helvet. med. acta Series A 17 (1950) 537
- (35) Markees, S. : Schweiz. med. Wschr. 81 (1951) 1145
- (36) Markees, S. , Käser, O. , Lanz, R. :
Schweiz. med. Wschr. 80 (1950) 1079
- (37) Meyer, W.C. , Winkler, A. : Dtsch. Arch. Klin. Med.
199 (1952) 359

- (38) Michaels, G. : Metabolism 11 (1962) 833
- (39) Oei, T.L. : Clinica Chimica Acta 7 (1962) 193
- (40) Passweg, E. : Ann. paediatr., Basel 175 (1950) 135
- (41) Rähä, C.-D., Tallqvist, H. : Acta paediatr. 37 (1949) 449
- (42) Rifkind, B.M., Begg, T. : Brit. med. J. 5507 (1966) 208
- (43) Rottino, A., George, T., Hoffmann, Albaum, H. : Blood 7 (1952) 836
- (45) Schafer, A.W. : Blood 23 (1964) 417
- (46) Schlierf, G., Kinsell, L.W. : P.S.E.B.M. 120 (1965) 272
- (47) Schreier, K. : Z. Kinderhk. 66 (1949) 415
- (48) Society of Actueries, Build und blood pressure study, vol. 1, Chicago 1959 nach Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen 6. Aufl. J.R. Geigy AG. Pharmazeutische Abteilung, Basel Schweiz.
- (49) Stave, V., Cara, J. : Biol. Neonat. 3 (1961) 160
- (50) Van Handel, E., Zilversmit, D. : J. Lab. Clin. Med. 50(1957) 152
- (51) Waxler, S.H., Craig, L.S. : Amer. J. Clin. Nut. 14 (1964) 128
- (52) Werner, E. : Mschr. Kinderhk. 108 (1960) 5
- (53) Whittam, R. : J. Physiol. 140 (1958) 479

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. LAUDAHN für die Überlassung des Themas und die überaus großzügige Beratung und Unterstützung während der Durchführung der Arbeit bedanken.

Gleichzeitig möchte ich meinen Dank dem Chefarzt der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf, Herrn Dr. med. HÖTZL, für den Laborplatz und die mir zur Verfügung gestellten Apparaturen abstaten, gleichzeitig den Chefärzten der II. Inneren Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses, Berlin Herrn Dr. med. MUTH, der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Hohengatow, Berlin, Herrn Dr. med. BUDING, der II. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Berlin-Spandau, Herrn Prof. Dr. med. PICKERT und der II. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit, Berlin, Herrn Prof. Dr. med. PRIBILLA, herzlich für die mir zur Verfügung gestellten Patienten danken. Ebenso Dank schulde ich Herrn Dr. HARTMANN für seine Unterstützung für die Programmierung der Untersuchungsdaten zur elektronischen Auswertung.

Lebenslauf

Am 27. 7. 1943 wurde ich als Sohn des Hauptpostsekretärs Herbert Beyer und seiner Ehefrau Ruth Beyer geb. Henke in Schneidemühl, in der Grenzmark Posen-Westpreußen geboren. 1945 flohen meine Eltern mit mir nach Thüringen, wo wir bis 1946 blieben und von dort nach Berlin umzogen. 1949 wurde ich in die 10. Grundschule in Berlin-Staaken eingeschult, 1951 in die 13. Grundschule in Berlin-Haselhorst umgeschult. 1955 kam ich auf die 1. Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges in Berlin-Spandau, der Freiherr-vom-Stein Schule, und machte dort 1962 das Abitur. Im selben Jahr wurde ich Student der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin und bestand dort 1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1964 die ärztliche Vorprüfung und 1968 das Staatsexamen.

